

Aus der  
Abteilung für Internistische Onkologie und dem  
Arbeitsbereich Psychosomatische Medizin und Psychotherapie  
in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg  
Direktor: Prof. Dr. med. H. Einsele

# **Adhärenz bei oraler Capecitabin-Therapie. Zusammenhänge mit komorbider Depression.**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von

Elena Lanvers  
St. Margarethenhöhe 19  
51515 Kürten

Würzburg, Dezember 2018

Referent:	Prof. Dr. med. Herbert Csef
Koreferent/-in:	Prof. Dr. med. Volker Kunzmann
Dekan:	Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 22.05.2020

Die Promovendin ist Ärztin

Für meine Eltern

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1.    Hintergründe und Ziele der Arbeit .....	1
1.2.    Capecitabin (Xeloda®) als orales Chemotherapeutikum .....	3
1.3.    Capecitabin-behandelte Krebserkrankungen .....	4
1.3.1.    Kolorektales Karzinom .....	4
1.3.2.    Mammakarzinom .....	5
1.4.    Adhärenz bei oraler Chemotherapie .....	7
1.4.1.    Begriffserklärung .....	7
1.4.2.    Allgemeine Problematik oraler Chemotherapie .....	8
1.4.3.    Konsequenzen der Nonadherence oder Noncompliance .....	10
1.4.4.    Stand der Forschung .....	10
1.4.5.    Diskussion der Messmethoden in den Studien .....	26
1.5.    Depressive Erkrankungen .....	28
1.5.1.    Prävalenz komorbider depressiver Symptome und deren Behandlung .....	30
1.5.2.    Zusammenhänge zwischen Adhärenz und Distress durch depressive Symptome .....	33
<b>2. MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>35</b>
2.1.    Studiendesign .....	35
2.2.    Erhebungsinstrumente .....	35
2.3.    Datenanalyse .....	39
2.4.    Datenschutz und Ethik .....	40
2.5.    Forschungshypothesen/ Fragestellungen .....	40
<b>3. ERGEBNISSE .....</b>	<b>41</b>
3.1.    Soziodemographische und anamnestische Daten der Stichprobe .....	41
3.2.    Internistische Charakteristika .....	42
3.3.    Adhärenz .....	46
3.4.    Depressive Symptome und fachspezifische Behandlung .....	46

3.5. Zusammenhänge zwischen Adhärenz und anderen Variablen .....	49
4. DISKUSSION .....	50
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	55
6. TABELLEN- UND LITERATURVERZEICHNIS .....	56
6.1. Tabellenverzeichnis .....	56
6.2. Literaturverzeichnis .....	56
7. ANHANG.....	73
8. DANKSAGUNG.....	74
9. CURRICULUM VITAE .....	75

# 1. EINLEITUNG

## 1.1. Hintergründe und Ziele der Arbeit

In der Behandlung von Krebserkrankungen hat seit Ende der neunziger Jahre ein Paradigmenwechsel stattgefunden. Dieser ist dadurch gekennzeichnet, dass einige parenteral verabreichte Chemotherapeutika durch oral zu verabreichende ersetzt werden konnten (sogenannte *oral anticancer drugs*, OADs). In der Vergangenheit spielten diese eine eher untergeordnete Rolle.<sup>1-6</sup> Heute sind mehr als 25% der antineoplastischen Medikamente oral applizierbar und viele weitere befinden sich derzeit in der Entwicklung.<sup>5-8</sup> Diese Tatsache hat viele Vorteile für den Patienten: die Medikamente in Tablettenform können zeitlich und örtlich flexibel, wie z.B. zu Hause oder auch auf Reisen eingenommen werden. Arzt- oder Klinikbesuche lassen sich deutlich reduzieren und zahlreiche Unannehmlichkeiten wie Schmerzen durch Venenzugänge, Ports, Entzündungen sowie Gewebeschädigungen können vermieden werden. Zudem kann sich diese Behandlungsform positiv auf das psychische Wohlbefinden des Patienten auswirken, da ihm mehr Eigenverantwortung für den Erfolg seiner Krebsbehandlung zugesprochen wird.<sup>9-11</sup> Nicht zuletzt können in den Kliniken personelle Ressourcen eingespart und damit die Kosten für die Krankenversicherung verringert werden.<sup>12,13</sup>

Verschiedene Studien zeigen, dass die Mehrheit der Patienten, etwa 54-89%, die orale gegenüber der intravenösen Chemotherapie bevorzugen.<sup>2,10,14,15</sup> Die Anwendung der oralen Chemotherapeutika setzt voraus, dass die Einnahme in Abwesenheit von medizinischem Fachpersonal zuverlässig erfolgt, da ein direkter Zusammenhang zwischen der korrekten Einnahme und dem Behandlungserfolg und somit auch dem Überleben des Patienten besteht.<sup>16-18</sup> Zahlreiche aktuelle Studien belegen jedoch eine oft mangelhafte Therapietreue: Dies gilt bspw. für den Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib, der bei der Chronisch Myeloischen Leukämie (CML) zum Einsatz kommt und dessen Adhärenzraten zwischen ca. 30 und 98% liegen (siehe Studien Tabelle 1, Kapitel 1.4.4.). Es existieren außerdem einige Studien zur adjuvanten Hormontherapie mit Tamoxifen bei Brustkrebs. Die Adhärenzraten liegen hier bei 18-100% (siehe

Studien Tabelle 1, Kapitel 1.4.4.). Die Therapieabbruchrate beträgt hier ca. 7-10% pro Jahr und kann auf bis zu 40-50% im vierten und fünften Jahr steigen.<sup>19-22</sup>

Weniger Daten hingegen existieren zu oral verabreichten Medikamenten wie z.B. Capecitabin, die gegen einige der häufigsten vorkommenden Tumorentitäten wie Darm- und Brustkrebs wirken. Hier zeigen sich Adhärenzraten von ca. 44-99% (siehe Studien Tabelle 1, Kapitel 1.4.4.). Berücksichtigt man außerdem einzelne psychische und motivationale Faktoren, wird deutlich, dass eine große Anzahl von Tumorkranken unter psychischen Komorbiditäten wie z.B. depressiven Erkrankungen leiden.<sup>23,24</sup> Zudem legen Ergebnisse aus Populationen mit unterschiedlichen Tumorentitäten nahe, dass Krebspatienten mit komorbiden psychischen Belastungen oft eine nur unzureichende Therapie erfahren.<sup>24</sup> Der Zusammenhang zwischen mangelnder Therapietreue und depressiven Störungen wird in der Literatur beschrieben, die Datenlage zu Patienten unter oraler Capecitabin-Therapie ist jedoch nicht ausreichend.<sup>25-30</sup> Durch die hohen Prävalenzraten der mit Capecitabin behandelten Grunderkrankungen und den individuellen, sozialen und wirtschaftlichen Folgen einer unzureichenden Adhärenz durch depressive Erkrankungen ergibt sich demnach ein enormer Forschungsbedarf.

In einem umfassenden Ansatz wurden daher Daten zur Therapieadhärenz - also kurz gesagt zur Therapietreue des Patienten - oral verabreichter Chemotherapeutika am Beispiel des Medikaments Capecitabin erhoben und assoziierte psychische Belastungsfaktoren und motivationale Aspekte erforscht. Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, das Ausmaß depressiver Belastung und deren adäquater Behandlung sowie Zusammenhänge zur Adhärenz in einer Gruppe ambulanter Tumorkranken darzustellen, die mit dem Medikament Capecitabin in oraler Darreichungsform behandelt werden.

## 1.2. Capecitabin (Xeloda®) als orales Chemotherapeutikum

Der oral applizierbare, zytostatisch wirksame Arzneistoff Capecitabin (Handelsname Xeloda®) kam im Jahr 2001 auf den Markt und ist das derzeit einzige zugelassene *Prodrug* (Vorstufe) von 5-Fluoruracil (5-FU).<sup>31</sup> Er gehört zu einer neueren Generation von oral verabreichten Fluoropyrimidinen.<sup>31</sup>

Capecitabin wird über eine dreistufige Enzymkaskade innerhalb der menschlichen Tumorzelle in die aktive Substanz 5-FU umgewandelt, da das hierzu benötigte Enzym, die Thymidinphosphorylase, dort in besonders hoher Konzentration vorkommt.<sup>31,32</sup> Die Wirksamkeit von 5-FU und Capecitabin ist deshalb vergleichbar und im Tumorgewebe ca. vier Mal höher als in gesundem Gewebe.<sup>31</sup>

Das Medikament wird v.a. zur Therapie von metastasiertem oder fortgeschrittenem Dickdarmkrebs und von bereits vorbehandeltem Brustkrebs eingesetzt.<sup>31,33</sup> Im Zusammenhang mit dem kolorektalen Karzinom konnten Remissionsraten bis zu 25% in der Monotherapie und bis zu 35% in der Kombinationstherapie mit Oxaliplatin oder Irinotecan erzielt werden.<sup>34</sup> Bei der Therapie von metastasiertem, HER2-positivem Mammakarzinom wird Capecitabin bei Nichtansprechen auf Taxane und Anthrazykline verwendet. Hierbei werden in der Monotherapie Remissionsraten von 20-30% erreicht.<sup>35</sup>

Capecitabin hat im Vergleich zu intravenös verabreichter Chemotherapie mit 5-FU ein verbessertes Toxizitätsprofil, insbesondere in Bezug auf Magen-, Darm- und dermatologische Wirkungen.<sup>31</sup> Außerdem zeigt sich eine signifikant geringere Inzidenz von Myelotoxizität.<sup>33</sup> Diese geringere systemische Toxizität und die damit verbunden geringere Nebenwirkungsrate werden durch die selektive Aktivierung innerhalb der Tumorzellen ermöglicht.<sup>32,33</sup> Zu den selteneren Nebenwirkungen zählen Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis und Haarausfall.<sup>31,33</sup> Häufiger beobachtet wird hingegen bei oraler im Gegensatz zur intravenösen Applikation schwerer Durchfall und das Hand-Fuß-Syndrom.<sup>1,31</sup>



### 1.3. Capecitabin-behandelte Krebserkrankungen

#### 1.3.1. Kolorektales Karzinom

Bei den Tumoren des Darms unterscheidet man zwischen Rektum- und Kolonkarzinomen.<sup>34,36</sup> Sie weisen viele Gemeinsamkeiten auf, unterscheiden sich jedoch bezüglich der jeweiligen Therapiestrategien. Beispielsweise sind Rektumkarzinome, im Gegensatz zu Kolonkarzinomen, einer Strahlentherapie zugänglich.<sup>34,36</sup>

Kolonkarzinome machen etwa 60-70% und Rektumkarzinome 30-40% aller kolorektalen Karzinome aus.<sup>34,36</sup> Laut des deutschen Krebsregisters wurden auf der Basis der Daten aus dem Jahr 2010 eine Inzidenz aller Anal- und Kolonkarzinome von ca. 69000 Fällen erwartet.<sup>34,36</sup> Damit stellt Darmkrebs beim weiblichen die zweithäufigste und beim männlichen Geschlecht die dritthäufigste Krebserkrankung dar.<sup>34,36,37</sup> Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt aktuell ca. 64%.<sup>34,36</sup> Männer erkranken im Durchschnitt mit 71 Jahren, Frauen mit 75 Jahren.<sup>34,36</sup>

In Frühstadien des Kolonkarzinoms ist das Ziel der Therapie kurativ. Dabei spielt die komplette operative Resektion des Primärtumors inklusive Lymphabflussgebiet eine zentrale Rolle. Die anschließende adjuvante Chemotherapie, bestehend aus 5-FU oder Capecitabin, senkt die Fernmetastasierungs- und Rezidivrate.<sup>34</sup> In fortgeschrittenen Stadien wird die adjuvante medikamentöse Tumorthherapie empfohlen, da hier eine signifikant höhere Überlebensrate und niedrigere Rezidivrate bewiesen werden konnte.<sup>38</sup> Durch Zusammenfassung von Daten aus verschiedenen randomisierten klinischen Studien können folgende Fakten festgehalten werden: Die erste Substanz, die beim kolorektalen Karzinom eingesetzt wurde, war 5-FU. Die Wirksamkeit dieses Medikaments kann durch Folinsäure verstärkt werden, da sie den Metabolismus moduliert. Die Wirkung des oral verabreichten Prodrugs von 5-FU (Capecitabin) ist genauso effektiv. Durch die Kombination von 5-FU/ Folinsäure mit Oxaliplatin kann zusätzlich ein additiver Effekt auf die Überlebenszeit beobachtet werden und gilt heute als Standard. Dieser Effekt ist noch prägnanter bei der Kombination von Capecitabin mit Oxaliplatin und stellt somit eine effektive Therapiemöglichkeit dar.<sup>38</sup> In

den letzten Jahren hat sich herausgestellt, dass bis zu 25% der Patienten mit Lebermetastasen noch als kurativ einzustufen sind (auch bei hepatischem Rezidiv).<sup>39,40</sup> Bei ca. 35- 40% der Patienten treten jedoch trotz adäquater Primärtherapie Fernmetastasen auf, die nicht resektabel sind.<sup>34</sup> Als medikamentöse Erstlinientherapie wird hier eine Zweifachkombination aus einem Fluoropyrimidin (5-FU/ Folinsäure oder Capecitabin) und Oxaliplatin oder Irinotecan oder eine Dreifachkombination aus allen drei genannten Substanzen verwendet. Durch Hinzunahme eines monoklonalen Antikörpers (z.B. Bevacizumab) steigern sich die Remissionsraten auf bis zu 50%, bei EGF-Rezeptor-Antikörpern (z.B. Cetuximab) auf bis zu 55-65%.<sup>34</sup> Studien zeigen, dass sich das progressionsfreie Überleben signifikant verlängert.<sup>34</sup>

Analog zum Kolonkarzinom ist das Therapieziel beim Rektumkarzinom in Frühstadien kurativ. Es wurde beobachtet, dass Capecitabin das krankheitsfreie Überleben signifikant verbessert und 5-FU nicht unterlegen ist.<sup>38</sup> Die perioperative systemische Chemotherapie soll neben einer Senkung der Lokalrezidivrate insbesondere die Fernmetastasierung verhindern.<sup>41</sup> Für Karzinome des unteren und mittleren Drittels wird eine präoperative Strahlen- oder Strahlenchemotherapie empfohlen, die Karzinome des oberen Drittels sowie in fortgeschrittenen Stadien werden analog zum Kolonkarzinom therapiert.<sup>36</sup>

### 1.3.2. Mammakarzinom

Das Mammakarzinom macht mit 31,3% aller Krebserkrankungen den häufigsten malignen Tumor des weiblichen Geschlechts aus.<sup>42</sup> Das mittlere Erkrankungsalter beträgt ca. 64 Jahre.<sup>35,42</sup> Die Inzidenz des Mammakarzinoms wird in Deutschland auf ca. 75000 pro Jahr geschätzt. Sie stieg in den Jahren von 1980 bis 2000 kontinuierlich, im Jahr 2005 aufgrund der Einführung des Mammographie-Screenings sprunghaft an.<sup>35</sup>

Die Therapie für lokal begrenzte Karzinome besteht aus Operation, Bestrahlung und medikamentöser Tumorthherapie.<sup>43,44</sup> Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen in lokal begrenzten Stadium zwischen 90 und 100%.<sup>35</sup> Die postoperative Bestrahlung senkt die

lokoregionäre Rezidivrate.<sup>45</sup> Die Therapieempfehlungen für eine adjuvante endokrine Therapie orientieren sich an den molekularen Subtypen, bzw. daran, ob das Karzinom endokrin sensitiv ist. Grundsätzlich ist die adjuvante endokrine Therapie indiziert, wenn der Tumor Östrogenrezeptor- und/ oder Progesteronrezeptor-positiv ist.<sup>35</sup> Die Basis der endokrinen Therapie bildet eine Gabe von Tamoxifen über fünf Jahre. Durch die Verlängerung mit Aromataseinhibitoren lässt sich die Rezidivrate weiter senken.<sup>35,46,47</sup> Eine adjuvante Chemotherapie senkt die Rezidivrate.<sup>48</sup> Der individuelle Nutzen einer Chemotherapie ist abhängig von Tumorstadium, biologischen Charakteristika des Tumors, Komorbidität und Art und Intensität der gewählten Chemotherapie. Sie wird standardmäßig mit Anthrazyklinen und Taxanen durchgeführt.<sup>35</sup>

Die Therapieziel für lokal fortgeschrittene Karzinome ist ebenso kurativ, jedoch ist das Rezidivrisiko hier deutlich erhöht. Im Gegensatz zu den niedrigeren Stadien kommt in höheren eine neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie in Betracht. Zur Behandlung werden, genauso wie bei adjuvanter Therapie, Anthrazykline und Taxane verabreicht. Ist der Tumor HER2-positiv, wird zusätzlich die Gabe von einem monoklonalen Anti-HER2-Antikörper (z.B. Trastuzumab) empfohlen.<sup>35</sup> Bei einem Nichtansprechen auf Anthrazykline und Taxane nach zwei Zyklen kann auf ein weniger toxisches Therapieschema, bestehend aus Vinorelbin und Capecitabin, umgestellt werden.<sup>49</sup>

Trotz adäquater Therapie des Mammakarzinoms treten in ca. 20% der Fälle Fernmetastasen auf. Das Ziel ist in dieser Situation in der Regel eine interdisziplinäre palliative Therapie.<sup>35</sup> Bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem Tumor steht eine palliative endokrine Therapie im Vordergrund, es sei denn, es droht ein Verlust der Organfunktion durch die Metastasierung.<sup>50</sup> Eine palliative systemische Chemotherapie ist zwar effektiv, ruft aber deutlich mehr Nebenwirkungen hervor. Eine individuelle Entscheidung in Abhängigkeit von Risiko und Nutzen der Therapie ist bei Östrogenrezeptor-negativem Tumor oder bei Versagen der endokrinen Therapie indiziert. Sie ist außerdem anzuraten, wenn eine schnelle Remission aufgrund von organgefährdenden Metastasen oder sehr schnellem Progress erreicht werden soll.<sup>35</sup>

Für die systemische Therapie können mit einer Vielzahl von Substanzen Symptomlinderung und Remission erzielt werden. Die wirksamsten Einzelsubstanzen sind Anthrazykline und Taxane.<sup>51</sup> Bei der Behandlung eines HER2-positiven, metastasierten Tumors ist die orale Applikation von Capecitabin sowohl in Mono-, als auch in Kombinationstherapie effektiv.<sup>35</sup>

## 1.4. Adhärenz bei oraler Chemotherapie

### 1.4.1. Begriffserklärung

Zunächst sollen die Begriffe *Compliance*, *Adhärenz* und *Persistenz* näher beleuchtet werden, welche in der Medizin häufig synonym verwendet werden.<sup>52</sup>

Wörtlich übersetzt bedeutet Compliance „Einhaltung“ oder „Folgsamkeit“.<sup>52</sup> Compliance ist als Oberbegriff für kooperatives Verhalten im Rahmen einer Therapie zu verstehen, man spricht auch von Therapietreue. Dabei steht die einseitige Bereitschaft des Patienten, den ärztlichen Anweisungen zu folgen im Vordergrund. Die Verantwortung für das Einhalten der Therapie liegt hier also eher auf der Seite des Patienten.<sup>52</sup>

Der neuere Begriff der Adhärenz beschreibt jedoch ein umfassenderes Bild von Faktoren, die Einfluss auf das Verhalten eines Patienten nehmen und somit auch genutzt werden können, um seine Therapietreue zu unterstützen. Adhärenz stammt ursprünglich aus dem Englischen (*adherence*), bedeutet „Befolgen“ oder „Festhalten“ und steht für die Einhaltung von gemeinsam gesetzten Therapiezielen von Arzt (bzw. medizinischem Fachpersonal) und Patient.<sup>52</sup> Basierend auf dem Konzept der informierten Zustimmung (*informed consent*) bedeutet Adhärenz bezüglich einer Therapie, dass beide Instanzen möglichst gleichberechtigt miteinander arbeiten sollten. Für das Fachpersonal bedeutet dies die verständliche und informative Aufklärung des Patienten zu verordneten Medikamenten, möglichen Risiken und Therapiezielen, sowie die Anpassung der Therapie unter Berücksichtigung von Bedürfnissen und individuellen Möglichkeiten des Patienten. Auf den Patienten

bezogen beinhaltet Adhärenz das aktive Mitwirken am Genesungsprozess, v.a. durch die Bereitschaft, ärztlichen Ratschlägen und Empfehlungen zu folgen. Hierzu zählen bspw. die Änderung des Lebensstils durch körperliche Betätigung, gesündere Ernährung oder Nikotinverzicht, die Wahrnehmung von Terminen im Krankenhaus oder Arztpraxen und die planmäßige Einnahme von Medikamenten.<sup>52</sup>

Weiterhin wird von diesen beiden der Begriff der Persistenz abgegrenzt, welcher als die Dauer vom Beginn bis zur Unterbrechung einer Therapie definiert ist.<sup>53</sup>

Neben der Zusammenarbeit zwischen Fachpersonal und Patient ist die Adhärenz für eine bestimmte Therapie von einem ständigen Wechselspiel unterschiedlicher Faktoren abhängig. Die WHO definiert fünf miteinander verknüpfte Ebenen, die diese beeinflussen und in einem ständigen Wechselspiel zueinander stehen:<sup>54</sup>

1. Sozioökonomische Faktoren (finanzielle Situation, Bildungsniveau, Alter, soziales Umfeld, Unterstützung)
2. Patientenbezogene Faktoren (Fähigkeit zur Selbstorganisation, Motivation, Vertrauen in die Therapie, Vergesslichkeit, Angst, Wissen über Erkrankung, psychosozialer Stress)
3. Krankheitsbedingte Faktoren (Schwere der Symptome, Progressionsrate, Komorbidität (z.B. Depression, Alkohol- oder Drogenabhängigkeit), Verfügbarkeit wirksamer Therapien, gefühlter Nutzen der Therapie)
4. Therapiebezogene Faktoren (Nebenwirkungen, Komplexität und Dauer der Behandlung, häufige Änderungen des Therapieregimes)
5. Medizinische Betreuung und gesundheitssystembedingte Faktoren (Vertrauen zum Arzt und medizinischen Personal, Aufklärung des Patienten, Kostenübernahme, Behandlungsmöglichkeiten, Systemkapazität).<sup>54</sup>

#### 1.4.2. Allgemeine Problematik oraler Chemotherapie

Mit dem Begriff der, v.a. intravenös applizierten, Chemotherapie verbinden die meisten Menschen etwas Negatives.<sup>1</sup> Dieses Bild wird ihnen durch die Medien,

Fallberichte aus dem Bekannten- oder Angehörigenkreis und v.a. durch die Zeit vermittelt, in der noch keine Supportivtherapeutika, wie z.B. Serotonin-Antagonisten als Antiemetika, verabreicht wurden.<sup>1</sup> In der Laienbevölkerung hat sich der Gedanke festgesetzt, dass man unter einer Chemotherapie zwangsläufig leidet.<sup>1</sup> Eine oral verabreichte Tablette wird hingegen oft als eher harmlos eingestuft. Die starke Wirkung einer solch kleinen Tablette wird angezweifelt.<sup>1,55,56</sup> Der Wechsel von einem intravenösen zu einem oralen Medikament wird von Patienten manchmal als letzter Versuch vor Eintritt in die Palliativphase angesehen, auch wenn dies oft nicht der Fall ist.<sup>11</sup> In der Tat könnte die Therapie bei den Patienten umgestellt werden, bei denen es bereits sehr schwierig ist, venöse Zugänge zu finden. Sie könnten sich hierbei jedoch vom medizinischen Personal verlassen fühlen - eine Wahrnehmung, die auch während Remissionsphasen beobachtet wird.<sup>57</sup> Andere sehen sich eventuell in der Rolle eines „Versuchskaninchens“ für Experimente mit neuen Medikamenten.<sup>11</sup> Eine langfristige orale Medikation kann dem Patienten außerdem den Eindruck vermitteln, dass seine Krankheit chronisch geworden sei, wie bspw. bei Diabetes mellitus.<sup>11</sup> Die zunehmende Verwendung von oraler Chemotherapie hat die Verantwortung der Medikamenteneinnahme auf Seiten des Patienten verschoben.<sup>58</sup> Durch das geringere Management durch medizinisches Personal und die häufige Abwesenheit von Symptomen, die den Patienten an die zugrundeliegende Krankheit erinnern, gestaltet sich die Einhaltung der täglichen, selbst verabreichten Therapie schwieriger. Dies gilt insbesondere, wenn es sich um komplizierte Dosierungsschemata handelt.<sup>11,19,58,59</sup> Weitere Probleme von oral verabreichten Medikamenten stellen die Bioverfügbarkeit, Absorption, Verteilung, Ausscheidung und die Interaktion mit Nahrungsmitteln, Nahrungsergänzungsmitteln oder anderen Medikamenten dar, da diese Parameter von Individuum zu Individuum stark variieren und die Medikamente deshalb unterschiedlich stark wirken können.<sup>1,11,19,59</sup>

#### 1.4.3. Konsequenzen der Nonadherence oder Noncompliance

Eine suboptimale Einhaltung einer verordneten oral verabreichten Chemotherapie kann viele Konsequenzen haben.<sup>19</sup> Die fehlende oder inkorrekte Einnahme kann erheblich die Wirksamkeit des Medikaments beeinträchtigen.<sup>5</sup> Für einen bspw. nonadhärenten CML-Patienten, der dauerhaft mit Imatinib behandelt werden soll, ist die Wahrscheinlichkeit, eine komplette zytogenetische Remission zu erreichen und damit die Erfolgschance seiner Behandlung, signifikant verringert.<sup>60-63</sup> Auch für Patienten, die aufgrund eines Mammakarzinoms adjuvant über mehrere Jahre mit Tamoxifen behandelt werden, ist die Überlebensrate niedriger, wenn die Adhärenz unter 80% sinkt oder die Therapie frühzeitig beendet wird.<sup>64</sup> Ist dem behandelnden Arzt nicht bekannt, dass der Patient das Medikament nicht wie vorgeschrieben einnimmt, kann das Fortschreiten der Krankheit fälschlicherweise als ein Mangel an Aktivität des Wirkstoffs gedeutet werden und damit unnötigerweise zu einer Änderung des Therapieregimes durch den Arzt kommen.<sup>65</sup> In einer Vielzahl von Patientenpopulationen ist die Noncompliance mit gesteigertem Bedarf von Gesundheitsressourcen und damit -kosten assoziiert, darunter fallen häufigere Arztbesuche und Hospitalisierungen sowie längere Krankenhausaufenthalte.<sup>12,13</sup> Die Toxizität und damit unerwünschte Nebenwirkungen des Medikaments können gesteigert sein, v.a. wenn die Einnahmen zeitlich zu nah beieinander liegen oder zur falschen Tageszeit eingenommen werden.<sup>19</sup>

Mit folgendem Zitat betonte Haynes bereits 1979 den bedeutenden Stellenwert von Adhärenz in der Medizin: „Increasing the effectiveness of adherence interventions may have a far greater impact on the health of the population than any improvement in specific medical treatments“.<sup>66</sup>

#### 1.4.4. Stand der Forschung

Mangelnde Therapietreue ist in den letzten Jahren zu einem bedeutenden Thema in der Onkologie geworden, was man unter anderem daran erkennen kann, dass es sehr viele Studien zu diesem Thema gibt.<sup>16-18</sup> Die meisten dieser Arbeiten untersuchen das

Einnahmeverhalten von Tyrosinkinaseinhibitoren wie Imatinib bei Patienten mit CML bzw. von Tamoxifen als adjuvante Hormontherapie bei Brustkrebs über einen bestimmten Zeitraum. Es existieren aber auch Arbeiten zu einigen anderen oral verabreichten Medikamenten wie bspw. Capecitabin zur Behandlung von verschiedenen Tumorentitäten. Um sich einen Überblick darüber zu verschaffen, wie der aktuelle Stand der Forschung aussieht, soll in folgender Tabelle eine Zusammenfassung über bisherige Studien zur Adhärenz bei oral verabreichter Chemo- bzw. Hormontherapie dargestellt werden. Das Ergebnis, also die Adhärenz- bzw. Persistenzraten, reichen von 14 bis 100%. Ob Patienten als adhärenz bezeichnet werden, wird durch die jeweiligen Kriterien der einzelnen Studie definiert. Die meisten Arbeiten bezeichnen Patienten dann als adhärenz, wenn sie über 80% der verschriebenen Dosis korrekt eingenommen haben.<sup>19</sup>



Tabelle 1: Bisherige Studien zur Adhärenz bei oraler Chemotherapie

<b>AutorReferenz / Jahr</b>	<b>Erkrankung (Anzahl Teilnehmer)</b>	<b>oral verabreichtes Medikament</b>	<b>Messmethode (Zeitperiode)</b>	<b>Einfluss auf Adhärenz/ Persistenz</b>	<b>Adhärenz-/ Persistenzrate nach Kriterien der jeweiligen Studie (% der Patienten)</b>
<b>Levine 1987; Richardson 1988<sup>67,68</sup></b>	Maligne hämatologische Erkrankungen (108)	Prednison, Allopurinol	Serummetabolite (6 Monate)	- Intervention (bestehend aus einer Kombination aus Schulungen, psychologischer Unterstützung und Training des Einnahmeverhaltens) (+) - Ungewissheit (-) - komplexes Therapieregime (-)	Prednison: 26,8% (Kontrollgruppe), keine Verbesserung durch Interventionen  Allopurinol: 16,8% (Kontrollgruppe), 44-48% nach Intervention
<b>Lebovits et al. 1990<sup>28</sup></b>	Mammakarzinom (51)	Cyclophosphamid, Prednison	Patienten-Interview (6 Monate)	- niedrigeres Einkommen (-) - niedriger sozioökonomischer Status (-) - längere Zeit seit Behandlungsbeginn (-) - Behandl. im privaten/ klinischen Setting (-) - Behandl. im akademischen Setting (+) - körperliche Symptome (-) - depressive Symptomstörungen (-)	57%
<b>Lee et al. 1992<sup>69</sup></b>	Hodgkin-Lymphom, Non- Hodgkin-Lymphome (21)	Chlorambucil, Prednisolon, Dexamethason	MEMS (852 Tage)	- Einnahmen von 3 Tabletten pro Tag (-)	94%
<b>Water- house et al. 1993<sup>70</sup></b>	Mammakarzinom (26)	Tamoxifen	1. Fragebogen 2. Tablettenzählung 3. MEMS (2,92 Monate)	- höheres Alter (+)	1. 97.9% 2. 92.1% 3. 85,4%
<b>Lee et al.1993<sup>71</sup></b>	Kleinzelliges Bronchialkarzinom (12)	Etoposid	MEMS (298 Tage)	- Nebenwirkungen (-) - körperliche Aktivität (-) - längere Zeit seit Diagnose (-)	93.2%
<b>Lee et al. 1996<sup>72</sup></b>	Ovarialkarzinom (11)	Altretamin	MEMS (294 Tage)	- schlechte Schlafqualität (-) - Einnahme mehrmals pro Tag (-)	97.4%

<b>Uematsu et al. 1996<sup>73</sup></b>	Kolorektales Karzinom (55)	5-Floururacil	biologischer Nachweis aus Haarproben (6 Monate)	nicht untersucht	60%
<b>Sadahiro et al. 2000<sup>74</sup></b>	Kolorektales Karzinom (87)	Uracil-Tegafur	1. Patienten-Interview 2. Arzt-Interview 3. Urinspiegel (1 Jahr)	nicht untersucht	1. 89% nach 3 Monaten 91% nach einem Jahr 2. 94% nach 3 Monaten 94% nach einem Jahr 3. 94.7%
<b>Demissie et al. 2001<sup>75</sup></b>	Mammakarzinom (189)	Tamoxifen	Patienten-Interview (15 Monate)	- Alter 65-74 (+) - fortgeschrittene Erkrankung (ab Stadium II) (+) - Östrogen-Rezeptor-positiv (+) - häufige Arztbesuche (+) - Fähigkeit zur Diskussion und Mitentscheidung (+) - bessere körperliche Funktion (-) - Informationen aus Büchern/ Magazinen (-) - Nebenwirkungen (-)	85%
<b>Murthy et al. 2002<sup>76</sup></b>	Mammakarzinom (53)	Tamoxifen	Fragebogen (6 Monate)	- religiöses Fasten (-) - kein signifikanter Einfluss: Alter, sozioökonomischer Status, Dauer der Einnahme	76%
<b>Partridge et al. 2003<sup>22</sup></b>	Mammakarzinom (2378)	Tamoxifen	Verordnungsdaten-analyse (MPR) (4 Jahre)	- Alter < 45 Jahre (-) - Alter > 85 Jahre(-) - dunkle Hautfarbe (-) - Mastektomie (-) - längere Therapiedauer (-) - Kontakt zu einem Onkologen vor Therapiebeginn (+)	MPR-Mittelwerte: 87% im ersten Jahr 68% im zweiten Jahr 61% im dritten Jahr 50% im vierten Jahr
<b>Fink et al. 2004<sup>77</sup></b>	Mammakarzinom (516)	Tamoxifen	Patienten-Interview (2 Jahre)	- neutrale/ negative Überzeugungen über den Wert des Medikaments (-) - positive Lymphknoten (-)	96,3% zu Beginn 89% im ersten Jahr 83% im zweiten Jahr

<b>Grunfeld et al. 2005<sup>78</sup></b>	Mammakarzinom (110)	Tamoxifen	MARS-5-Fragebogen (ein Zeitpunkt)	- Nebenwirkungen (-) - negative Überzeugungen über den Wert des Medikaments (-)	88%
<b>Klein et al. 2006<sup>79</sup></b>	Myelodysplastisches Syndrom (90)	Topotecan	1. MEMS 2. Plasmakonzentration (ca. 6 Monate)	kein signifikanter Unterschied bei einmaliger oder zweimaliger Einnahme pro Tag	90%
<b>Atkins et al. 2006<sup>80</sup></b>	Mammakarzinom (131)	Tamoxifen, Anastrozol, Capecitabin	Patienten-Interview (ein Zeitpunkt)	- jüngeres Alter (-) - negative Überzeugungen über den Wert des Medikaments (-)	43,5%
<b>Larizza et al. 2006<sup>81</sup></b>	CML, Multiples Myelom (24)	Imatinib, Thalidomid	Fragebogen (ein Zeitpunkt)	- Alter (+) - Patientenzufriedenheit (+) - Unterstützung durch soziales Umfeld (+) - Gesamtwirkung des sozialen Umfelds (-) - Änderung der täglichen Routine (-) - Krankheitsgefühl (-) - Nebenwirkungen (-) - Einnahme des Medikaments zu einer bestimmten Uhrzeit vorgesehen (-)	67%
<b>Feng et al. 2006<sup>82</sup></b>	CML, GIST (413)	Imatinib	Verordnungsdaten-analyse (MPR)	- jüngeres Alter (+) - weibliches Geschlecht (-) - krankheitsbezogene Komplikationen (-) - zusätzliche Medikamente (-)	76%
<b>Tsang et al. 2006<sup>83</sup></b>	CML, GIST (4043)	Imatinib	Verordnungsdaten-analyse (MPR) (2 Jahre)	nicht angegeben	CML: 78% GIST: 73%
<b>Lash et al. 2006<sup>84</sup></b>	Mammakarzinom (462)	Tamoxifen	Patienten-Interview Fragebogen (5 Jahre)	- Nebenwirkungen (-) - gleichzeitige Einnahme von anderen verschreibungspflichtigen Medikamenten zu Beginn der Therapie (+) - positive Überzeugungen über den Wert des Medikaments und der Nachbehandlung (+)	69%

<b>MacIntosh et al. 2007<sup>85</sup></b>	Solide Tumore (25)	Capecitabin	MEMS (18 Wochen)	nicht untersucht	87% (1. Zyklus) 78% (2. Zyklus)
<b>Darkow et al. 2007<sup>13</sup></b>	CML (267)	Imatinib	Verordnungsdaten-analyse (MPR), Therapieunterbrechung, Kostenanalyse (1 Jahr)	- zusätzliche Medikamente (-) - Tumorkomplexität (-) - Komorbidität (-) - weibliches Geschlecht (-) - hohe Anfangsdosis (-) - steigende Kosten (-)	Adhärenz: 77,7%  Persistenz: 69%
<b>Doti et al. 2007<sup>86</sup></b>	CML (21)	Imatinib	Verordnungsdaten-analyse (MPR) (1 Jahr)	- Nebenwirkungen (-) - krankheitsbezogene Komplikationen (-)	96,1%
<b>Halpern et al. 2007<sup>87</sup></b>	1. CML (374) 2. GIST (91)	Imatinib	Verordnungsdaten-analyse (MPR) (2 Jahre)	- Komorbidität (-) - stationäre Aufenthalte (-) - medizinische Prozeduren (-)	„Good compliance“: 1. 44,39% im ersten Jahr 38,24% im zweiten Jahr 2. 29,67% im ersten Jahr 35,16% im zweiten Jahr
<b>Barron et al. 2007<sup>25</sup></b>	Mammakarzinom (2816)	Tamoxifen	Verordnungsdaten-analyse (MPR) (3,5 Jahre)	- Alter < 44 J. (-) - Alter > 75 J. (-) - Einnahme von Antidepressiva im Jahr zuvor (-) - Demenz (-) - Parkinson (-) - Einnahme von mehreren anderen verschreibungspflichtigen Medikamenten vor Therapiebeginn (-) - kein Einfluss: andere Komorbiditäten, Einnahme von Anxiolytika, Hypnotika, Antipsychotika	77.9% nach einem Jahr 71.6% nach zwei Jahren 64.8% nach dreieinhalb Jahren

<b>Kahn et al. 2007<sup>88</sup></b>	Mammakarzinom (881)	Tamoxifen	Selbstbericht (4 Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter &gt; 65 Jahre (-)</li> <li>- Nebenwirkungen (-)</li> <li>- negativer/ unbekannter Hormonrezeptorstatus (-)</li> <li>- zu wenig Einbezug des Patienten in Entscheidungen (-)</li> <li>- zu wenig oder zu viel Unterstützung (-)</li> <li>- zu wenig vorherige Information über Nebenwirkungen (-)</li> </ul>	79%
<b>Marques et al. 2008<sup>89</sup></b>	Gastrointestinale Tumore, Mammakarzinom, Gynäkologische Tumore, Astrozytome/ Gliome, Leukämien (61)	Capecitabin, Anastrozol, Exemestan, Bicalutamid, Tamoxifen, Temozolomid, Erlotinib, Imatinib	Fragebogen (ein Zeitpunkt)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- lange Behandlungsdauer (-)</li> <li>- Schwierigkeiten in Behandlung (-)</li> <li>- vorherige Strahlentherapie (+)</li> <li>- zusätzlich alternative Therapieverfahren wie Akupunktur und Massagen (-)</li> </ul>	72%
<b>Partridge et al. 2008<sup>90</sup></b>	Mammakarzinom (12391)	Anastrozol	Verordnungsdaten-analyse (MPR) (3 Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zunehmende Arztbesuche (-)</li> <li>- höhere Hospitalisierungsrate (-)</li> <li>- längere Krankenhausaufenthalte (-)</li> <li>- schlechte Arzt-Patienten-Beziehung (-)</li> </ul>	78-86% im ersten Jahr 68-82% im zweiten Jahr 62-79% im dritten Jahr
<b>Güth et al. 2008<sup>27</sup></b>	Mammakarzinom (287)	Tamoxifen, Exemestan, Anastrozol, Letrozol	Verordnungsdaten-analyse (MPR) (5 Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nebenwirkungen (-)</li> <li>- Alkoholabhängigkeit (-)</li> <li>- psychiatrische Erkrankung (-)</li> <li>- Nachbehandlung in onkologischer Abteilung (+)</li> <li>- Nachbehandlung beim Hausarzt (-)</li> </ul>	89.2%
<b>Owusu et al. 2008<sup>91</sup></b>	Mammakarzinom (961)	Tamoxifen	Verordnungsdaten-analyse (MPR) (5 Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter &gt; 75 Jahre (-)</li> <li>- Komorbidität (-)</li> <li>- brusterhaltende Therapie ohne Strahlentherapie (-)</li> <li>- ungewisser Östrogenrezeptor-Status (-)</li> </ul>	51%

<b>Kirk et al. 2008<sup>92</sup></b>	Mammakarzinom (328)	Hormontherapie	Fragebogen (5 Monate)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nebenwirkungen (-)</li> <li>- Selbstbeteiligung an Kosten der Medikamente (-)</li> <li>- Vergesslichkeit (-)</li> <li>- Wissen über die Bedeutung des Medikaments (+)</li> </ul>	83,6%
<b>Ma et al. 2008<sup>93</sup></b>	Mammakarzinom (788)	Hormontherapie	Datenanalyse	<ul style="list-style-type: none"> <li>- jüngeres Alter (-)</li> <li>- weiße Hautfarbe (-)</li> <li>- Mastektomie (-)</li> </ul>	63%
<b>Kiguchi et al. 2009<sup>94</sup></b>	CML (52)	Imatinib	Verordnungsdaten-analyse (MPR) (13 Monate)	- keine signifikanten Unterschiede bzgl. Alter, Geschlecht etc.	93,4% (Alter < 40 J.) 98,4% (Alter 41-60 J.) 95,9% (Alter > 61 J.)
<b>Decker et al. 2009<sup>26</sup></b>	Solide Tumore: Mamma-, Kolon-, Lungen-Karzinom (30)	Capecitabin, Lapatinib, Erlotinib, Cyclophosphamid, Methotrexat	Tablettenzählung Patienten-Interview (10 Wochen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Symptomschwere (-)</li> <li>- Symptommanagement (+)</li> <li>- gleichzeitige Einnahme von anderen oral verabreichten Medikamenten (+)</li> <li>- Nebenwirkungen (-)</li> <li>- Depressionen (-)</li> </ul>	76,7%
<b>Noens et al. 2009<sup>63</sup></b>	CML (169)	Imatinib	1. Adaptierte Form des BAAS-Fragebogens 2. Patienten-VAS 3. Arzt-VAS 4. Betreuer VAS 5. Tablettenzählung (3 Monate)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- schlechte Ansprechrate auf Imatinib (-)</li> <li>- höheres Alter (-)</li> <li>- männliches Geschlecht (-)</li> <li>- zusätzliche Medikamente (+)</li> <li>- höheres Bildungsniveau (+)</li> <li>- Wissen über Erkrankung und Behandlung (+)</li> <li>- Diagnose länger her (-)</li> <li>- alleinlebend (-)</li> <li>- langwierige Behandlung (-)</li> <li>- Zurückhaltung gegenüber langfristige Medikamenteneinnahme (-)</li> <li>- Erfahrung des Arztes (+)</li> <li>- Behandlungsdosis &gt; 600 mg/ Tag</li> </ul>	1. 69,9% zu Beginn 67,3% nach drei Monaten 2. 95,5% zu Beginn 95,7% nach drei Monaten 3. 94,9% zu Beginn 94,9% nach drei Monaten 4. 97,05% zu Beginn 97,1% nach drei Monaten 5. 90,9% nach drei Monaten insgesamt waren nur 14,2% der Patienten absolut adhärent

<b>Mayer et al. 2009<sup>95</sup></b>	lokal fortgeschrittenes/ metastasiertes Mammakarzinom (19)	Capecitabin, Gefitinib	1.MEMS 2.Patienten-Tagebuch (15 Wochen)	- Nebenwirkungen (-)	1. 96% (Capecitabin), 100% (Gefitinib) 2. 99% (Capecitabin), 98% (Gefitinib)
<b>Ziller et al. 2009<sup>96</sup></b>	Mammakarzinom (100)	Tamoxifen, Anastrozol	1. Fragebogen 2. Verordnungsdaten- analyse (MPR)	keine signifikante Korrelation (Grundmerkmale, Nebenwirkungen) gefunden	1. 100% 2. 80% (Tamoxifen) 69% (Anastrozol)
<b>Wu et al. 2009<sup>97</sup></b>	CML (592)	Imatinib	Verordnungsdaten- analyse (MPR) (1 Jahr)	nicht untersucht	59,1%
<b>Kimmick et al. 2009<sup>98</sup></b>	Mammakarzinom (1491)	Tamoxifen, Exemestan, Anastrozol, Letrozol	Verordnungsdaten- analyse (MPR) (1 Jahr)	- nicht verheiratet (+) - Komorbidität (+) - fortgeschrittenes Tumorstadium (+)	Adhärenz: 60% Peristenz: 80%
<b>Hershman et al. 2010<sup>20</sup></b>	Mammakarzinom (8769)	Tamoxifen, Exemestan, Anastrozol, Letrozol	Verordnungsdaten- analyse (MPR) (4,5 Jahre)	- Alter < 50 Jahre (-) - Alter > 65 Jahre (-) - brusterhaltende Therapie (-) - Komorbiditäten (-) - positive Lymphknoten (-) - asiatische Herkunft (+) - verheiratet (+) - frühe Diagnose (+) - Erhalt von Chemo-/ Strahlentherapie (+) - längere Zeitspanne zwischen dem Einlösen von Rezepten (+)	63% im ersten Jahr 61% im zweiten Jahr 61% im dritten Jahr 59% im vierten Jahr 64% nach viereinhalb Jahren
<b>Partridge et al. 2010<sup>21</sup></b>	Mammakarzinom (161)	Capecitabin	MEMS (18 Wochen)	- positive Lymphknoten (-) - Mastektomie (-) - keinen signifikanten Einfluss hatten: Alter, Tumorstadium, Hormonrezeptorstatus, rückfallsfreies Überleben, Toxizität des Medikaments	78%

<b>Wu et al. 2010<sup>12</sup></b>	CML (521)	Dasatinib, Nilotinib	Verordnungsdaten-analyse (MPR) (6 Monate)	nicht untersucht	69% (Dasatinib) 79% (Nilotinib)
<b>Sedjo et al. 2011<sup>29</sup></b>	Mammakarzinom (13593)	Exemestan, Anastrozol, Letrozol	Verordnungsdaten-analyse (MPR) (1 Jahr)	- Alter < 45 Jahre (-) - Selbstbeteiligung an Kosten für Behandlung(-) - keine Mastektomie (-) - Komorbidität (-) - Depressionen (-)	77%
<b>Simons et al. 2011<sup>99</sup></b>	Kolonkarzinom, Mammakarzinom (48)	Capecitabin	MEMS (126 Tage)	- intensivierte Versorgung mit Informationsvermittlung (+)	97,9% (Interventionsgruppe) 90,5% (Kontrollgruppe)
<b>Ganesan et al. 2011<sup>60</sup></b>	CML (516)	Imatinib	Verordnungsdaten-analyse (MPR) Tablettenzählung (39 Monate)	- Symptombdauer vor Diagnose (-) - vorherige Behandlung mit Hydroxyurea >1 Monat (-)	70,4%
<b>Saratsiotou et al. 2011<sup>100</sup></b>	Solide Tumore (99)	Capecitabin, Erlotinib, Lapatinib, Vinorelbin, Sunitinib, Imatinib, Ibandronat L, Sorafenib, Temozolomid u.a.	Patienten-Interview (13 Monate)	- fehlender Glaube hinsichtlich Wirksamkeit der Behandlung (-) - längere Zeit seit Erstdiagnose (+)	66,67%
<b>Streeter et al. 2011<sup>101</sup></b>	alle malignen Erkrankungen (10508)	alle	Verordnungsdaten-analyse (MPR)	- niedrigeres Einkommen (-) - Selbstbeteiligung an Behandlungskosten (-) - Komplexität der medikam. Therapie (-) - Einnahme von Imatinib (im Gegensatz zu Capecitabin) (-)	90%
<b>Marin et al. 2010; Ibrahim et al. 2011<sup>61,62</sup></b>	CML (87)	Imatinib	MEMS (3 Monate)	- jüngeres Alter (-) - Nebenwirkungen (-) - hohe Dosis (-) - Einnahme zusammen mit Mahlzeiten (+)	73,6% (> 90% der verschriebenen Dosis) 86% (> 80% der verschriebenen Dosis)
<b>Nekhlyudov et al. 2011<sup>102</sup></b>	Mammakarzinom (1408)	Tamoxifen, Exemestan, Anastrozol, Letrozol	Verordnungsdaten-analyse (MPR) (5 Jahre)	- Alter > 70 Jahre (-) - geringeres Einkommen (-)	82% im ersten Jahr 28 % im fünften Jahr



<b>Eliasson et al. 2011</b> <sup>103</sup>	CML (21)	Imatinib	MEMS Patienten-Interview	- Erinnerungshilfen (+) - Management von Nebenwirkungen (+)	98%
<b>Winterhalder et al. 2011</b> <sup>104</sup>	Mammakarzinom, Kolonkarzinom, Magenkarzinom (177)	Capecitabin	Patienten-Tagebuch (6,3 Monate)	- Nebenwirkungen (-) - missverstandene Anweisungen (-) - Vergessen der Einnahme (-) - gastrointestinale Tumore (-) - metastasierte Tumore (-)	91%
<b>Mazzeo et al. 2011</b> <sup>105</sup>	GIST (28)	Imatinib	1. BAAS-Fragebogen 2. Patienten VAS 3. Arzt VAS 4. Betreuer VAS (90 Tage)	- Rezidiv (-) - längere Therapiedauer (-)	1. 71% zu Beginn 76% nach drei Monaten 2. 96,6% zu Beginn 95,4% nach drei Monaten 3. 97,1% zu Beginn 95,2% nach drei Monaten 4. 97,3% zu Beginn 96,8% nach drei Monaten
<b>Neugut et al. 2011</b> <sup>106</sup>	Mammakarzinom (22160)	Tamoxifen	Verordnungsdaten-analyse (MPR)	- höheres Alter (-) - Selbstbeteiligung an Behandlungskosten (-)	< 65 Jahre: 89,4% adhärenz, 78,9% persistent > 65 Jahre: 91,1% adhärenz, 75,3% persistent
<b>Regnier Denois et al. 2011</b> <sup>11</sup>	Mammakarzinom, kolorektales Karzinom (42)	Capecitabin	Patienten-Interview (ein Zeitpunkt)	- Vergesslichkeit durch Veränderung der alltäglichen Routine (Urlaube etc.) (-) - Nebenwirkungen (-) - Missverständnisse (-)	Kaum intentionale Nonadhärenz der Patienten unzureichendes Monitoring durch Onkologen
<b>Bhatta-charya et al. 2012</b> <sup>59</sup>	Mammakarzinom, kolorektales Karzinom (43)	Capecitabin	MARS-5-Fragebogen (ein Zeitpunkt)	- Überzeugung der Notwendigkeit der Therapie (+) - Nebenwirkungen (-) - Einbeziehung des Patienten in Entscheidungen (+)	76,7%

<b>Jönsson et al. 2012<sup>107</sup></b>	CML (38)	Imatinib	MMAS-9-Fragebogen (ein Zeitpunkt)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient gut informiert über Medikament/ Behandlung (+)</li> <li>- regelmäßiger Kontakt zu einem einzigen Hämatologen (+)</li> <li>- Miteinbeziehung des Patienten in Entscheidungen (+)</li> </ul>	97%
<b>Sommers et al. 2012<sup>108</sup></b>	Gastrointestinale Tumore (30)	diverse	MMAS-8-Fragebogen, Patienten-Tagebuch Selbstauskunft (ein Zeitpunkt)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenschulung (+)</li> <li>- Unterstützung der Selbstverantwortung des Patienten (+)</li> </ul>	Hohe Adhärenz-Scores am Ende des ersten Zyklus (M= 7.89)
<b>Ruddy et al. 2012<sup>109</sup></b>	Mammakarzinom (133)	Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil	Patienten-Tagebuch (24 Wochen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- keine befallenen Lymphknoten (-)</li> <li>- Nebenwirkungen (-)</li> </ul>	97% Adhärenz 65% Persistenz
<b>Grundmark et al. 2012<sup>110</sup></b>	Prostatakarzinom (1406)	Bicalutamid	Verordnungsdaten-analyse (MPR) (1 Jahr)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter &gt; 75 Jahre (-)</li> <li>- weniger schwere Erkrankung (-)</li> </ul>	60%
<b>Guérin et al. 2012<sup>111</sup></b>	CML (878)	Dasatinib, Nilotinib	Verordnungsdaten-analyse (MPR) (1 Jahr)	nicht untersucht	73,9% (Dasatinib) 80% (Nilotinib)
<b>Wigertz et al. 2012<sup>112</sup></b>	Mammakarzinom (1741)	Tamoxifen, Exemestan, Anastrozol, Letrozol	Verordnungsdaten-analyse (MPR) (3 Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- junges Alter (+)</li> <li>- großer Tumor (+)</li> <li>- verheiratet (+)</li> <li>- Herkunft aus nordischen Ländern (+)</li> </ul>	69%
<b>Xu et al. 2012<sup>113</sup></b>	Mammakarzinom (116)	Tamoxifen	Verordnungsdaten-analyse (MPR) (5 Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- fehlende soziale Unterstützung (-)</li> <li>- Nebenwirkungen (-)</li> <li>- höheres Alter (-)</li> </ul>	64,6% nach einem Jahr 46,4% nach zwei Jahren 28,7% nach drei Jahren 25,8% nach vier Jahren 17,7% nach fünf Jahren
<b>Zeeneldin et al. 2012<sup>114</sup></b>	Mammakarzinom (139)	Tamoxifen, Exemestan, Anastrozol, Letrozol	Patienten-Interview (4 Wochen)	- kein signifikanter Einfluss durch Fasten, Alter, Metastasen, körperlicher Leistungsstatus, Art der hormonellen Therapie	94,95%

<b>Huiart et al. 2012<sup>115</sup></b>	Mammakarzinom (288)	Tamoxifen, Exemestan, Anastrozol, Letrozol,	Verordnungsdaten-analyse (MPR), Fragebogen (5 Jahre)	- geringe soziale Unterstützung (-)	93,9% zu Beginn 79,3% nach 2 Jahren 60,5% nach 3 Jahren
<b>Yood et al. 2012<sup>116</sup></b>	CML (1. 197 2. 53)	1.Dasatinib 2.Nilotinib jeweils als second line Therapie	Verordnungsdaten-analyse (MPR) (1. 267 Tage 2. 170 Tage)	nicht untersucht	Bei Tagesdosen von 100mg war die Wahrscheinlichkeit für ungenügende Compliance bei Einnahme von Nilotinib fast doppelt so hoch als bei Einnahme von Dasatinib (HR= 1.6).
<b>Khandelwal et al. 2012<sup>117</sup></b>	Solide Tumore: Mammakarzinom, kolorektales Karzinom (377)	Erlotinib, Sunitinib, Sorafenib	Indirekte Messmethoden (6 Monate)	- Nebenwirkungen (-) - Teilnahme an „oral chemotherapy cycle management program (CMP)“ (+)	Adhärenz: 99% nach einem Monat 64% nach 3 Monaten 43% nach 6 Monaten Persistenz: 51,2% nach 3 Monaten 23,8% nach 6 Monaten
<b>Font et al. 2012<sup>118</sup></b>	Mammakarzinom (692)	Tamoxifen, Exemestan, Anastrozol, Letrozol	1. Verordnungsdaten-analyse (MPR) 2. Selbstbericht 3. Arztbericht (5 Jahre)	- Alter 50-74 Jahre (+) - Alter < 50 Jahre (-) - adjuvante Chemotherapie (+) - sequentielle Hormontherapie (+)	1. 74,7% 2. 92% 3. 94,7%
<b>Moon et al. 2012<sup>119</sup></b>	CML (114)	Imatinib	nicht angegeben (3 Jahre)	- Patientenberatungs- Programm („Happy-Club“) (+) - längere Zeit seit Diagnose (-)	Adhärenz: 76,2% (93% in „Happy-Club“-Gruppe) Persistenz: 91,8% nach 3 Jahren

<b>Weaver et al. 2013</b> <sup>120</sup>	Mammakarzinom (857)	Tamoxifen, Exemestan, Anastrozol, Letrozol	Verordnungsdaten-analyse (MPR) (5 Jahre)	- Nebenwirkungen (-)	Adhärenz: 77% im ersten Jahr 71% im zweiten Jahr 70% im dritten Jahr 65% im vierten Jahr 58% im fünften Jahr Persistenz: 82% im ersten Jahr
<b>de Almeida et al. 2013</b> <sup>121</sup>	CML (137)	Tyrosinkinase-inhibitoren	Verordnungsdaten-analyse (MPR), Fragebogen, Patienten-Tagebuch (ca. 1 Jahr)	- längere Therapiedauer (-) - Teilnahme am klinischen Studien (+) - bessere Lebensqualität (+) - höherer sozioökonomischer Status (+) - molekulare Antwort (+)	MPR-Mittelwert: 89% zu Beginn 91% nach 6 Monaten 90% nach 12 Monaten
<b>Spoelstra et al. 2013</b> <sup>30</sup>	Solide Tumore: Mammakarzinom, kolorektales Karzinom (119)	diverse (v.a. Capecitabin, Erlotinib)	Patienten-Interview (10 Wochen)	- Schwere der Symptome (-) - Komplexität des Einnahmeplans - kein signifikanter Einfluss: Depressionen, Toxizität, Geschlecht, Alter	58%
<b>Gebbia et al. 2013</b> <sup>122</sup>	nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (150)	Erlotinib	1. BAAS-Fragebogen 2. Tablettenzählung (2 Monate)	- Nebenwirkungen (-) - Intervention „oral treatment management monitoring program“ (+)	1. 72% (ohne Intervention) 84% (mit Intervention) 2. 78% (ohne Intervention) 87% (mit Intervention)
<b>Walter et al. 2013</b> <sup>123</sup>	GIST (19)	Capecitabin	1. Selbstauskunft 2. Tablettenzählung 3. MEMS (3 Monate)	nicht untersucht	1. 99% 2. 100% 3. 61%
<b>Krolop et al. 2013</b> <sup>124</sup>	Verschiedene Tumorentitäten (73)	Capecitabin	MEMS (17 Wochen)	- Interventions-/ Unterstützungsprogramme (+) - kein Einfluss durch: Alter, krankheitsbezogene oder soziodemographische Parameter	79,45%

<b>Hackshaw et al. 2014</b> <sup>125</sup>	Nierenzellkarzinom (143)	Pazopanib	Verordnungsdaten-analyse (MPR) (180 Tage)	- jüngeres Alter (+) - Komorbidität (+)	85,2% („first-line-Kohorte“ 90,1% („previously-treated-Kohorte“)
<b>Zahrina et al. 2014</b> <sup>126</sup>	alle malignen Erkrankungen (113)	Capecitabin	Fragebogen (ein Zeitpunkt)	- Herkunft Malaysia (+) - weibliches Geschlecht (+) - Zufriedenheit (+) - Nebenwirkungen (-)	96,1%
<b>Kimura et al. 2014</b> <sup>127</sup>	alle malignen Erkrankungen (172)	orale antineoplastische Medikamente	Fragebogen (ein Zeitpunkt)	- Interesse am Medikament (+) - Zustand des Patienten (+)	87,2%
<b>Timmers et al. 2014</b> <sup>128</sup>	alle malignen Erkrankungen (216)	orale antineoplastische Medikamente	1. Tablettenzählung 2. Fragebogen 3. Krankenakteinsicht 4. Verordnungsdatenanalyse (MPR) (17 Monate)	- zyklisches (anstatt kontinuierliches) Dosierungsschema (+) - nicht alleinlebend (+) - höherer Bildungsgrad (+) - Behandlungskontrolle (-) - Nebenwirkungen (-)	Mittelwert: 99.1% (20,3% mit suboptimaler Adhärenzrate, < 95%, > 105%)
<b>Figueiredo Jr &amp; Forones 2014</b> <sup>129</sup>	metastasiertes Mammakarzinom, Kolorektales Karzinom (30)	Capecitabin	Tablettenzählung Fragebogen (18 Monate)	- kein signifikanter Einfluss wurde gefunden - keine Metastasen (+) - Mamma-CA (+) - Monotherapie (+)	88,3% (metast. Kolon-CA) 90,4% (nicht-metast. Kolon-CA) 94,3% (Rektum-CA) 96,2% (metast. Mamma-CA)
<b>Barthé-lémy et al. 2015</b> <sup>130</sup>	solide Tumore und maligne hämatologische Erkrankungen (201)	diverse orale antineoplastische Medikamente	Fragebogen (11 Monate)	- Nebenwirkungen (-)	72,5% („targeted therapy“) 69,6% (Hormon-/ Chemotherapie)
<b>Timmers et al. 2015</b> <sup>131</sup>	nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (62)	Erlotinib	MEMS (4 Monate)	- höheres Alter (-) - Sehstörungen (-) - Nebenwirkungen (-) - Einnahme mit Nahrung notwendig (religiöses Fasten) (-)	96,8%

<b>Kawakami et al. 2015</b> <sup>132</sup>	Metastasiertes kolorektales Karzinom (242)	Capecitabin + Oxaliplatin (XELOX)	Patienten-Tagebuch (24 Wochen)	- Nebenwirkungen (-) - Alter > 80 J. - Vergessen der Einnahme (-)	93,5% im ersten Zyklus 95,5% im zweiten Zyklus 96,7% im fünften Zyklus 96,1% im achten Zyklus
<b>Anderson et al. 2015</b> <sup>133</sup>	CML (124)	Imatinib, Dasatinib, Nilotinib	Verordnungsdaten-analyse (MPR) (18 Monate)	- gleichzeitige Einnahme von anderen Medikamenten (+) - Alter < 50 Jahre (-) - Einnahme von Imatinib (-) - Einnahme von Dasatinib/ Nilotinib (+)	69%
<b>Hefner et al. 2018</b> <sup>134</sup>	Kolorektales Karzinom, Mamma-Karzinom u.a. (64)	Capecitabin	Fragebogen	- feste Einnahmezeitpunkte (+) - Wissen über Erkrankung/ Medikament (+)	80%

Legende:

MEMS: microelectronic monitoring system

MPR: medication possession ratio

(+): positiver Einfluss auf Adhärenz/ Persistenz,

(-): negativer Einfluss auf Adhärenz/ Persistenz

GIST: Gastrointestinaler Stromatumor

MARS-5: 5 items medication adherence report scale

MMAS-9: 9 items Morisky Medication Adherence Scale

BAAS : Basel Assessment of Adherence Scale with Immunosuppressive Medication adapted to imatinib

VAS: Visual Analogue Scale

#### 1.4.5. Diskussion der Messmethoden in den Studien

Ein grundlegendes Problem bei der Beurteilung von Compliance oder Adhärenz ist der Mangel an einer Goldstandard-Messmethode.<sup>19,54,135</sup> Es existieren zwar verschiedene Methoden, aber keine dieser funktioniert ohne Einschränkungen und sie sind oft mit Verzerrungen behaftet.<sup>19,136</sup> Allein das Bewusstsein des Patienten, dass seine Adhärenz gemessen wird, kann sich auf diese auswirken und sein natürliches Verhalten verändern.<sup>137</sup> Dieses Phänomen der Einflussnahme auf das Ergebnis durch das Wissen, dass man unter Beobachtung steht, wird als „Hawthorne-Effekt“ bezeichnet.<sup>18,19</sup> Weiterhin gibt es keine allgemeingültige Einteilung, ab wann das Verhalten eines Patienten als adhärent angesehen wird und die Kriterien hierfür variieren von Studie zu Studie, was die Erhebung von vergleichbaren Daten schwierig gestaltet.<sup>18</sup> In den meisten Arbeiten wird Adhärenz mit einer Einnahme von  $\geq 80\%$  der verschriebenen Dosis eines Medikaments gleichgesetzt.<sup>19</sup>

Selbstberichte in Form von Interviews oder Fragebögen, in denen die Patienten dazu befragt werden, wie sorgfältig sie ihrem vorgeschriebenen Therapieregime folgen, zeigen oft übermäßige Adhärenzraten, da hier eine hohe Anfälligkeit für den Hawthorne-Effekt vorliegt. Außerdem besteht häufig der Wunsch des Patienten, dem Arzt oder Testleiter zu gefallen, was zu verzerrten Befragungsergebnissen führt. Trotzdem handelt es sich hier um die am häufigsten verwendeten Methoden, da sie standardisiert, kostengünstig und leicht umsetzbar sind.<sup>18,138</sup>

Vom Patienten selbst vervollständigte Medikamenten-Tagebücher können aus den gleichen Gründen fehlerhafte Informationen liefern. Sie sind aber weniger anfällig für Verzerrungen, da der Patient gebeten wird, jede Dosis, die eingenommen wurde, einzeln zu notieren.<sup>19</sup>

Eine weitere Messmethode besteht darin, den Patienten darum zu bitten, seine angebrochene Tablettenpackung zu jedem Arzt- oder Klinikbesuch mitzubringen, sodass seine noch nicht eingenommenen Tabletten gezählt werden können.<sup>139,140</sup> Patienten könnten diese jedoch wegwerfen und so das Ergebnis manipulieren, um nicht als *nonadherent* angesehen zu werden.<sup>18,19</sup> Trotzdem ist dies eine Alternative

oder eine geeignete zusätzliche Methode zum Selbstbericht.<sup>19</sup> Das Zählen der übrig gebliebenen Tabletten liefert keine Informationen bezüglich des Zeitpunkts der Einnahme, was in einigen Fällen ein kritischer Faktor bei der Beurteilung der Wirksamkeit des Medikaments sein könnte.<sup>19</sup>

Die Bestimmung von Serum- oder Urinmetaboliten ist eine objektivere Methode zur Messung der Compliance oder Adhärenz. Auch sie lässt jedoch keine Informationen über den Zeitpunkt der Einnahme zu und kann ebenso von Patienten manipuliert werden, indem sie die Medikamente bspw. immer nur vor einem Arzt- oder Kliniktermin einnehmen. Die Arzt-Patienten-Beziehung könnte unter dieser Messmethode leiden, da dem Patienten durch die Kontrolle wenig Vertrauen seitens des Arztes suggeriert wird. Die kostspielige Messung der Parameter ist außerdem nur für wenige Medikamente möglich (z.B. für Prednison und 6-Mercaptopurin) und durch die pharmakokinetische Variabilität in Absorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung ist es ohnehin schwierig eindeutige Aussagen über die Adhärenz zu treffen.<sup>18,19,141</sup>

Eine neuere Methode zur Messung von Adhärenz ist das *microelectronic monitoring system* (MEMS).<sup>18,19</sup> Dieses Überwachungssystem beruht auf einem speziellen Deckel auf Medikamentenflaschen oder -dosen, das elektronisch jedes Öffnen des Behältnisses mit Datum und Uhrzeit über mehrere Wochen aufzeichnet.<sup>18,19,69</sup> Da die Patienten darüber aufgeklärt sein müssen, dass sie an einer Studie teilnehmen, ist der Nachteil auch hier, dass sie durch dieses Wissen leicht das Ergebnis manipulieren können, indem sie das Medikament trotz Öffnen des Behältnisses nicht einnehmen. Obwohl diese Methode objektiver ist als andere, kann auch sie durch den Hawthorne-Effekt und den Wunsch des Patienten, als adhärent angesehen zu werden, beeinflusst werden. Die MEMS-Technik ist sehr teuer und eher in der klinischen Forschung als im Alltag einsetzbar.<sup>18,19</sup>

Als weitere Messmethode können Rezepte über verschreibungspflichtige Medikamente über einen bestimmten Zeitraum gezählt werden.<sup>19</sup> Diese Methode vermeidet größtenteils sowohl den Hawthorne-Effekt, als auch die Manipulation durch den Patienten, da diesem nicht bewusst ist, dass die Methode eingesetzt wird.<sup>19</sup> Ein



weiterer Vorteil ist, dass die Methode in großen Populationen relativ einfach zu realisieren ist.<sup>18,19</sup> Ein Nachteil ist hier, dass sie keine Informationen darüber liefert, wie der Patient das Medikament einnimmt (z.B. über das Dosierungsintervall).<sup>18</sup>

Um die Adhärenz möglichst gut zu messen, sieht unter anderem die WHO, die sich immer wieder eingehend mit diesem Thema beschäftigt, „eine multimodale Herangehensweise, die plausible Selbstbeurteilung mit angemessenen objektiven Methoden kombiniert, (als) derzeitigen state-of-the-art zur Beurteilung adhärenenten Verhaltens.“<sup>54</sup>

## 1.5. Depressive Erkrankungen

Unter depressiven Erkrankungen versteht man eine Gruppe von psychischen Störungen, die im Kern der Psychopathologie durch anhaltende Störungen der Affektlage, sowie von Veränderungen von Antrieb und Interessen der Patienten gekennzeichnet sind. Zusätzlich treten häufig Störungen der Aufmerksamkeit und Konzentration sowie des formalen und inhaltlichen Denkens auf.<sup>142</sup> Zudem treten Schlafstörungen und verschiedene unspezifische vegetative Symptome wie Erschöpfung, Veränderungen von Appetit, Gewicht, Defäkation oder Libido hinzu.<sup>142,143</sup> Depressive Menschen fühlen sich auf vielen Ebenen der Lebensführung beeinträchtigt. Es fällt ihnen schwer Alltagsaufgaben zu erledigen, zweifeln an sich selbst, können sich schlecht konzentrieren und neigen zum Grübeln. Da eine depressive Erkrankung in zentraler Weise das Selbstwertgefühl und das Wohlbefinden beeinträchtigt, haben die Patienten einen erheblichen Leidensdruck.<sup>144,145</sup> Sie gehen mit einer erhöhten Mortalitätsrate einher, die insbesondere durch Suizide verursacht wird.<sup>145</sup>

Depressive Erkrankungen zählen zu häufigsten Krankheiten, werden aber oft individuell und auch gesellschaftlich unterschätzt.<sup>146</sup> Die Inzidenz pro Jahr liegt bei ein bis zwei Erkrankungen auf 100 Personen.<sup>145</sup> Die Lebenszeitprävalenz beträgt 16-20%.<sup>147,148</sup> Zahlreichen Studien zufolge erkranken Frauen häufiger an depressiven Episoden als Männer. Die 12-Monatsprävalenz für eine unipolare depressive Störung

liegt bei Frauen mit 10,6% doppelt so hoch wie die von Männern mit 4,8%.<sup>145,149</sup> Die Suizidrate steigt mit dem Alter kontinuierlich an und ist bei Patienten mit depressiven Störungen ca. 30 Mal höher als in der Normalbevölkerung.<sup>145</sup>

Pathogenetische Modelle zu depressiven Erkrankungen gehen von einem multifaktoriellen Geschehen mit unterschiedlichen Risikofaktoren aus.<sup>145</sup> In der Normalbevölkerung belegen einige Studien die Theorie, dass es genetisch vulnerable Individuen gibt, die ein höheres Risiko haben an einer affektiven Störung zu erkranken.<sup>150-153</sup> Nach dem Vulnerabilitäts-Stress-Modell kommt es erst im Zusammenhang mit bestimmten auslösenden Faktoren zum Auftreten einer affektiven Störung.<sup>145</sup> Zu diesen Faktoren zählen körperliche Erkrankungen, hormonelle Umstellung im Wochenbett und andere psychosoziale Auslöser (Überforderung, Trennung, Verluste, Enttäuschung, interpersonelle Konflikte, mangelnde soziale Unterstützung und vieles mehr).<sup>145</sup> Andere (genetisch epidemiologische) Studien zeigen, dass depressive Erkrankungen familiär gehäuft auftreten.<sup>145</sup> Laut diesen Studien ist das Risiko von Angehörigen ersten Grades mit einer unipolaren depressiven Erkrankung etwa doppelt so hoch wie das der Allgemeinbevölkerung.

In Forschungen im Bereich von Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass Stressbewältigung bzw. Stressreaktion einen bedeutenden Einfluss auf die an affektiven Störungen beteiligten Neurotransmittersysteme hat. Dabei ist entscheidend, ob die Stressoren kontrollierbar oder unkontrollierbar sind. Anhaltende unkontrollierbare Stressexposition, z.B. auch eine Krebsdiagnose, übersteigt die zentralnervösen Adaptationsmöglichkeiten schneller als kontrollierbare. Die Folge ist oft ein depressionsäquivalentes Verhalten.<sup>154,155</sup> In prospektiven Studien konnte außerdem belegt werden, dass chronischer Stress, wie z.B. Überforderung, prädiktiv für affektive Störungen ist. Insbesondere gilt dies wenn ein Missverhältnis zwischen Aufwand oder Anstrengung und jeglicher Art von Belohnung besteht.<sup>145,156</sup>

Am Anfang der Therapie von Patienten mit depressiven Störungen steht ein Aufklärungsgespräch, dessen Ziel es ist, dem Patienten Entlastung zu verschaffen und realistische Hoffnung zu vermitteln. Es werden Behandlungsziele wie Symptomverminderung bis hin zur vollständigen Remission, Verringerung der

Mortalität (insbesondere durch Suizid), Wiederherstellung von beruflicher und psychosozialer Leistungsfähigkeit, Wiedererreichen des seelischen Gleichgewichts und Reduktion der Rückfallwahrscheinlichkeit formuliert.<sup>145,157-164</sup>

Die Wahl der individuell geeigneten Behandlungsform richtet sich nach verschiedenen Kriterien, wie z.B. klinischen Faktoren, Schwere der Symptome, Verlauf der Erkrankung und Präferenz des Patienten. Die Grundsäulen der Behandlungsstrategien bestehen aus *watchful waiting* (oder aktiv-abwartende Begleitung des Patienten), Pharmakotherapie, Psychotherapie sowie aus Kombinationstherapie aus medikamentöser und psychotherapeutischer Behandlung. Weitere ergänzende Therapieverfahren sind z.B. Elektrokrampftherapie, Lichttherapie, Wachtherapie, Bewegungstherapie, Ergotherapie, künstlerische Therapien<sup>145</sup>

Aus Übersichtsstudien geht hervor, dass bei einer Kombinationstherapie keine additiven bzw. synergistischen Effekte auf die Reduktion der Symptome zu beobachten sind.<sup>165-169</sup> Dem gegenüber stehen Studien, die belegen, dass die Patienten bei Kombinationsbehandlung eine höhere Medikamentencompliance und weniger Therapieabbrüche aufweisen, eine verbesserte Kooperation möglich ist, dass sie weniger Behandlungsmöglichkeiten in Anspruch nehmen und so kosteneffizienter sind, dass sie sozial besser angepasst sind und bessere Resultate bezüglich Rezidivhäufigkeit zeigen.<sup>170,171</sup>

#### 1.5.1. Prävalenz komorbider depressiver Symptome und deren Behandlung

Eine neu diagnostizierte Krebserkrankung stellt in den meisten Fällen ein existentiell bedrohliches Ereignis dar und konfrontiert den Patienten oft unvorhergesehen mit tiefgreifenden Problemen.<sup>24</sup> „Diese Belastungsfaktoren umfassen körperliche Symptome und Folgeprobleme wie Schmerzen, Funktionsstörungen und Fatigue, familiäre Belastungen wie die Veränderung sozialer Rollen und Aufgaben, Kommunikationsprobleme, soziale, finanzielle und berufliche Belastungen oder existentielle Fragen.“<sup>24</sup> Eine vollständige Heilung in allen Funktionsbereichen ist oft nicht möglich, sodass die betroffenen Personen sich an neue Gegebenheiten anpassen

müssen.<sup>24</sup> Handelt es sich um fortgeschrittene Erkrankungen, stellt die Angst vor starkem Leiden, dem Sterben und dem Tod eine erhebliche Belastung dar.<sup>24</sup>

Nach aktuellen Berechnungen des Robert-Koch-Instituts sind generell stark ansteigende Inzidenzzahlen für maligne Erkrankungen zu beobachten.<sup>42</sup> Zwar konnten die Sterberaten gesenkt und die Behandlungsmöglichkeiten durch Früherkennung verbessert werden, die psychosozialen Belastungen hingegen zeigen für diese Patienten eine deutlich steigende Tendenz.<sup>24,42</sup> Leider lässt sich nur sehr schwer eine genaue Aussage dazu treffen, wie groß die Prävalenz an Krebspatienten mit psychischen Störungen tatsächlich ist. Dies liegt insbesondere daran, dass die vorhandenen Studien Patienten eingeschlossen haben, die an sehr unterschiedlichen malignen Erkrankungen leiden und die verschiedenen Erhebungsmethoden außerdem schwer zu vergleichen sind.<sup>24</sup> Die häufigsten psychischen Störungen bei Krebspatienten sind Anpassungsstörungen, Angststörungen, Posttraumatische Belastungsstörungen und Depressionen. Für Letztere beläuft sich die erhobene Gesamtprävalenz auf 0 bis 58%.<sup>172,173</sup> In Interviewstudien zeigte sich eine deutlich niedrigere Prävalenz mit bis zu 15%.<sup>174-178</sup>

Für den Untersucher ist es oft eine Herausforderung den Unterschied zwischen normalen Belastungsreaktionen und dem Erkranken an einer echten psychischen Störung zu erkennen.<sup>179</sup> Die Art, die Dauer und der Ausprägungsgrad der festgestellten Veränderungen bestimmen dabei die Diagnose der psychiatrischen Komorbidität, die einer genauen differenzialdiagnostischen Abgrenzung zu einer normalen Krankheitsverarbeitung bedarf.<sup>179,180</sup>

Aus den weiter oben dargelegten multifaktoriellen Pathogenitätsmodellen zur Depression folgt zudem, dass psychische Störungen nicht allein als Reaktion auf die belastende Situation zurückzuführen sind, sondern sie „in ein komplexes, miteinander interagierendes Bedingungsgefüge von somatischer Erkrankung, spezifischen Behandlungsmaßnahmen, individuellen Bewältigungsressourcen und vorbestehenden psychischen Störungen eingebettet“ sind.<sup>24</sup> Dennoch lassen sich einige Faktoren formulieren, die den Ausbruch einer depressiven Erkrankung bei gleichzeitiger Tumorerkrankung wahrscheinlicher machen: Schwere der Krankheit und Behandlung,

sozialer Status, weibliches Geschlecht, junges Alter sowie psychische Vorerkrankungen.<sup>24</sup> Patienten, die an einer Erkrankung mit hoher Mortalität oder schlechter Prognose leiden, zeigen die höchste Belastung auf.<sup>23</sup> Das Auftreten dieser Störungen steht hier in einem engen Zusammenhang mit sehr belastenden Vorkommnissen im Verlauf der Erkrankung, wie z.B. der Stellung der Erstdiagnose, einer Zeit des Hoffens, ein Rezidiv oder Fortschreiten oder auch einer terminalen Krankheitssituation.<sup>181</sup>

Es existieren Daten dazu, dass ca. ein Viertel der Patienten mit kolorektalem Karzinom, die im Rahmen ihrer Behandlung mit einem Enterostoma versorgt wurden, an depressiven Symptomen leiden.<sup>182,183</sup> Die Ergebnisse bestätigten, dass künstliche Darmausgänge sich negativ auf das Körperbild des Patienten auswirken und dass diejenigen, deren Körperbild am meisten gestört ist, ein höheres Risiko für Angst und Depressionen aufweisen.<sup>182</sup> Die bisherige psychiatrische Vorgeschichte, die Unzufriedenheit mit der präoperativen Vorbereitung auf die Operation, die postoperative physiologische Symptomatik und die Präsenz negativer stomabezogener Gedanken zeigten sich nachweislich signifikant mit der psychischen Krankheitsfunktionsstörung verbunden.<sup>183</sup>

Eine sehr wichtige Rolle in Verbindung mit Tumorkranken stellt das sogenannte *sickness-behaviour-Phänomen* dar. Mit diesem „Krankheitsverhalten“ sind bestimmte Erlebens- und Verhaltensweisen des Patienten gemeint, die sowohl bei einer Infektion, einer Autoimmunerkrankung als auch bei einer Tumorerkrankung festzustellen sind. Dabei handelt es sich um Lethargie, depressive Verstimmung, Angstzustände, Unwohlsein, Appetitverlust, Schläfrigkeit und Hyperalgesie. Die Tumorbilologie kann im menschlichen Körper, ähnlich wie bei einer Infektion, zu einer Ausschüttung von Botenstoffen wie z.B. Zytokinen über komplexe und bisher noch nicht vollständig verstandene Wege im menschlichen Gehirn wirken und zu den genannten Symptomen führen. Diese Symptome ähneln einer genuine Depression sehr stark und deren Ausprägung kann im Verlauf der Erkrankung und Therapie recht unterschiedlich sein. Das *sickness-behaviour-Phänomen* könnte einen Teil der erhöhten Prävalenz der klinischen Depressionen bei körperlich kranken Menschen erklären.<sup>184</sup>

Eine weitere Besonderheit bei der Betrachtung depressiver Erkrankungen im Bereich der Krebserkrankungen betrifft deren fachspezifische Behandlung. Verschiedene Studien belegen, dass die sich aus der psychischen Störung ergebenden Behandlungsbedürfnisse bei Krebspatienten generell und auch speziell im Hinblick auf Stoma-Patienten oft nicht oder nicht früh genug durch den behandelnden Arzt erkannt, thematisiert und fachspezifisch behandelt werden. Es handelt sich bei dem Nichterkennen und der nicht bzw. unzureichend durchgeführten Behandlung komorbider depressiver Belastungen um häufige, sogenannte *unmet needs* von Krebspatienten.<sup>183,185</sup>

#### 1.5.2. Zusammenhänge zwischen Adhärenz und Distress durch depressive Symptome

Die Folgen einer psychischen Komorbidität, insbesondere ohne fachspezifische Betreuung, sind sowohl für den Patienten als auch für das Gesundheitssystem schwerwiegend. Depressive Menschen weisen ein schlechteres Gesundheitsverhalten auf als Menschen aus der Normalbevölkerung. Aus einer Studie aus dem Jahr 2009 ging hervor, dass depressive im Vergleich zu nicht depressiven Studienteilnehmern öfter adipös und körperlich inaktiv waren, sowie häufiger geraucht haben.<sup>186</sup>

Wie bereits erwähnt und wie auch in Tabelle 1 im Kapitel 1.4.4. zu erkennen ist, werden in den einzelnen Studien viele verschiedene Faktoren, die die Adhärenz positiv oder negativ beeinflussen, untersucht. Es gibt darunter wenige Studien, die psychische Belastungsfaktoren im Zusammenhang mit dem Adhärenzverhalten krebskranker Patienten näher betrachtet haben: Depressive Störungen bzw. Symptome wurden in allen Studien als negativer Einflussfaktor auf die Adhärenz identifiziert.<sup>25-30</sup>

Zusammenfassend lässt sich festhalten: „Krebspatienten mit komorbiden depressiven Störungen und Angststörungen leiden häufiger unter gravierenden Symptomen, benötigen eine längere Genesungszeit, [zeigen ein maladaptiveres Gesundheitsverhalten], nutzen häufiger Ressourcen des Gesundheitssystems und

weisen schlechtere Behandlungsergebnisse aufgrund einer geringeren Compliance auf als Patienten ohne eine psychische Störung.“<sup>24,187-191</sup>

## 2. MATERIAL UND METHODEN

### 2.1. Studiendesign

Bei der Datenerhebung handelt es sich um eine monozentrische Querschnittsuntersuchung von Patienten des Comprehensive Cancer Centers Mainfranken (CCC Mainfranken), die das orale Chemotherapeutikum Capecitabin (Xeloda®) einnehmen. Unter dem Dach des CCC Mainfranken werden Patienten der Universitätsklinik Würzburg sowie angeschlossener onkologischer Zentren und Praxen u.a. in Würzburg, Kitzingen, Lohr und Schweinfurt behandelt. Die Teilnehmer wurden im Zeitraum zwischen dem 01.09.2014 und dem 01.04.2016 in die Untersuchung eingeschlossen. Die Befragung der Teilnehmer erfolgte mittels mehrerer Fragebögen, die den Teilnehmern persönlich überreicht und erläutert wurden. In die Studie wurden Tumorpatienten eingeschlossen, die älter als 18 Jahre alt sind und Capecitabin als Mono- oder auch als Kombinationstherapie in oraler Darreichungsform einnehmen. Die Ausschlusskriterien waren nicht ausreichende Deutschkenntnisse zum Verständnis der Fragen, kognitive Beeinträchtigungen sowie akute psychiatrische Erkrankungen aus dem Formenkreis der Psychosen. Jeder Patient wurde vor der Erhebung schriftlich über die Studie aufgeklärt und hat ebenfalls schriftlich sein Einverständnis zur Teilnahme dokumentiert. Im Anschluss wurden soziodemographische Daten erhoben und die spezifischen Fragebögen ausgehändigt. Die Daten zur jeweiligen Grunderkrankung wurden den Krankenakten entnommen. Die Patienten konnten ihr Einverständnis jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen.

### 2.2. Erhebungsinstrumente

Neben der Erhebung soziodemographischer Daten wie Geschlecht, Staatsangehörigkeit, Geburtsdatum, Familienstand, Schulabschluss, Berufsausbildung, aktueller beruflicher Status, Nutzung eines Schwerbehindertenausweises, Berentung und Arbeitsunfähigkeit wurden auch Fragen zu fachspezifischen Vorbehandlungen und



psychopharmakologischer Medikation gestellt. Im Rahmen eines umfassenden Forschungsprojektes wurden als Messinstrumente folgende Fragebögen verwendet:

- Medication Adherence Report Scale – deutsche Version (MARS-D)

Bei diesem Fragebogen handelt es sich um die deutsche Übersetzung eines Messinstruments mit fünf Fragen zum Einnahmeverhalten eines Medikaments.<sup>192</sup> Diese lassen Rückschlüsse auf die Compliance bzw. Adhärenz zu. Der Fragebogen wurde bereits im Kontext von Tumorerkrankungen eingesetzt.<sup>192</sup> Als Antwortmöglichkeiten bietet er eine Likert-Skala mit fünf Möglichkeiten (immer=1, oft=2, manchmal=3, selten=4, nie=5). Die Einzelwerte werden addiert und bilden einen Summenscore von 5 bis 25. Höhere Werte zeigen eine ausgeprägtere Medikamentenadhärenz an. Nach Bhattacharya et al. ist es auch möglich ein dichotomes Ergebnis zu errechnen.<sup>193</sup> Hierbei gelten Patienten mit einem Summenscore von 25 als adhärenz. Alle Patienten mit einem Summenscore von < 25 gelten als non-adhärenz.<sup>59</sup>

- Generalized Anxiety Disorder 7-Item Scale (GAD-7)

Hier handelt es sich um ein Modul des Gesundheitsfragebogens für Patienten (PHQ-D). Es wurde konzipiert, um die Symptome einer Angststörung zu erfassen.<sup>194</sup> Mit Hilfe von sieben Items können die Patienten durch eine Likert-Skala mit vier Auswahlmöglichkeiten (überhaupt nicht, an einzelnen Tagen, an mehr als der Hälfte der Tage, beinahe jeden Tag) antworten. Ein cut-off-Wert von  $\geq 10$  spricht für das Vorliegen einer Angststörung. Dabei zeigen Werte zwischen 10 und 15 eine mittelgradige Belastung und Werte ab 15 eine schwere Belastung an.<sup>194</sup>

- Patient Health Questionnaire 9-Item Scale (PHQ-9)

Es handelt sich hierbei ebenfalls um ein Modul des Gesundheitsfragebogens für Patienten (PHQ-D). Dieses umfasst neun Fragen zur Depressivität und wurde ursprünglich als Screening-Instrument zur Diagnostik von Depressivität für den routinemäßigen Einsatz im somatisch-medizinischen Bereich entwickelt.<sup>195</sup> Mit Hilfe

von neun Items können die Patienten durch eine Likert-Skala mit vier Auswahlmöglichkeiten (überhaupt nicht=0, an einzelnen Tagen=1, an mehr als der Hälfte der Tage=2, beinahe jeden Tag=3) antworten. Ein cut-off-Wert von  $\geq 10$  spricht für das Vorliegen einer depressiven Erkrankung. Dabei zeigen Werte zwischen 10 und 15 eine mittelgradige Belastung und Werte ab 15 eine schwere Belastung an.<sup>195</sup>

- Progredienzangst -Fragebogen (PA-F)

Dieser Fragebogen erfasst die Progredienzangst von Tumorkranken mit Hilfe von 43 Items. Es werden dabei folgende fünf Bereiche eingeschlossen: affektive Reaktionen, Partnerschaft/ Familie, Autonomieverlust, Beruf und Angstbewältigung.<sup>196</sup>

Der Fragebogen in der hier angewandten, gekürzten Form besteht aus zwölf Aussagen bzw. Items bezüglich der Erkrankung und möglicher Zukunftssorgen. Die Likert-Skala besteht hier aus fünf Möglichkeiten (nie=1, selten=2, manchmal=3, oft=4, sehr oft=5). Höhere Werte entsprechen einer höheren Belastung durch Progressionsangst. Der Fragebogen kam bereits in mehreren Untersuchungen bei Tumorkranken zum Einsatz.<sup>197</sup> Zur Unterscheidung zwischen einem niedrigen, mittleren oder hohen Maß an Progredienzangst wurden Schwellenwerte basierend auf dem Mittelwert (MW)  $\pm 1$  Standardabweichung (SD) festgelegt.<sup>198</sup>

- Beliefs about Medication Questionnaire (BMQ)

Der BMQ dient zur Einschätzung der kognitiven Repräsentation verordneter Medikamente. Dabei wird mit Hilfe von fünf der insgesamt zehn Items erörtert, inwieweit die Patienten ihre Medikation als notwendig betrachten (*necessity*). Weitere fünf Items sollen den Patienten einschätzen lassen, wie sehr er die Medikamentenabhängigkeit und -toxizität fürchtet oder ob er sich durch die Einnahme in irgendeiner Weise eingeschränkt fühlt (*concerns*).<sup>199</sup> Die Selbsteinschätzung erfolgt jeweils auf der Likert-Skala (stimme überhaupt nicht zu=1, stimme eher nicht zu=2, weder noch=3, stimme eher zu=4, stimme voll und ganz zu=5). Die Werte der einzelnen Items werden summiert und es ergeben sich jeweils Scores für die Subskalen *necessity* bzw. *concerns* von 5 bis 25. Höhere Werte zeigen ausgeprägtere

Überzeugungen an. Zudem ist es möglich, eine *necessity-concerns-Differenz* zu errechnen. Diese Differenz kann als eine Kosten-Nutzen-Analyse eines Patienten angesehen werden, indem die Kosten (*concerns*) den Vorteilen (*necessity*) gegenübergestellt werden. Diese Differenz kann einen Wert zwischen 20 und -20 ergeben.<sup>199,200</sup>

- Satisfaction with Information about Medication Scale (SIMS)

In diesem Fragebogen wird anhand von 17 Items die Einschätzung erfragt, inwieweit sich der Patient über sein verordnetes Medikament informiert fühlt.<sup>201</sup> Die Patienten werden gebeten, die Menge an erhaltenen Informationen zu jedem Aspekt auf einer Antwortskala anzugeben. Dabei werden die Antwortmöglichkeiten „etwa richtig“ und „keine Information notwendig“ mit dem Wert 1 versehen. Die Antwortmöglichkeiten „zu viel“, „zu wenig“ oder „keine Information erhalten“ werden jeweils mit 0 gewertet. Dadurch lässt sich ein Summenwert zwischen 0 und 17 ermitteln, wobei ein hoher Wert eine hohe Gesamtzufriedenheit mit der erhaltenen Information anzeigt. Mit Hilfe zweier Subskalen lässt sich die Zufriedenheit mit der erhaltenen Information bezüglich des Wirkmechanismus und der richtigen Anwendung quantifizieren (Items 1-9). Mittels Berechnung der Items 10-17 lässt sich die Zufriedenheit mit den erhaltenen Informationen zu potentiellen Problemen und Nebenwirkungen der Medikation darstellen.<sup>201</sup>

- Patient-Doctor-Relationship Questionnaire (PDRQ-9)

Dieser Fragebogen wurde erst kürzlich validiert. Es handelt sich hierbei um neun Items zur therapeutischen Beziehung zwischen Arzt und Patient. Durch die Fragen soll der Patient das subjektive Erleben der Arzt-Patienten-Beziehung zum Ausdruck bringen.<sup>202</sup> Zentrale Themen des PDRQ-9 betreffen Wahrnehmungen einer vertrauensvollen, kommunikativen Beziehung zu einem als hilfreich und unterstützend erlebten Arzt.<sup>203</sup> Die Antwortmöglichkeiten umfassen Werte von 1 bis 5 auf einer Likert-Skala (trifft überhaupt nicht zu=1, trifft kaum zu=2, trifft teilweise zu=3, trifft weitgehend zu=4, trifft voll und ganz zu =5).<sup>203</sup> Höhere Werte sprechen für eine höhere Zufriedenheit

des Patienten. Das Instrument wurde anhand von Patientengruppen der Akutversorgung validiert.<sup>204</sup> Eine deutsche Version wurde anhand einer repräsentativen Studienpopulation validiert.<sup>202</sup>

- Selbstentwickelter Fragebogen

Hier werden Informationen zu Dosierungen, Einnahmezeiten, verwendeten Erinnerungshilfen, zu alltagspraktischen Problemen bezüglich der Einnahme sowie zu auftretenden Nebenwirkungen oraler Chemotherapeutika gewonnen.

Die Fragebögen sind alle frei erhältlich, nur ein Fragebogen bedarf einer Genehmigung des Autors (siehe Kapitel 7).

## 2.3. Datenanalyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistical Package for Social Sciences (IBM SPSS Statistics 22 für Windows, Deutsche Version). Im deskriptiven Teil wurden absolute (n) und relative (%) Häufigkeiten bzw. die Mittelwerte (M)  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben. Um den Mittelwertunterschied kontinuierlicher Variablen zwischen zwei unverbundenen Stichproben auf Signifikanz zu prüfen, wurden T-Tests durchgeführt. Alternativ wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, falls die Daten nicht normalverteilt waren. Zum Test auf Assoziation zweier nominaler Variablen bei zwei unverbundenen Stichproben wurde der Exakte Fisher-Test angewandt. Korrelationen zwischen zwei metrischen Variablen wurden bei normalverteilten Daten nach Pearson untersucht. Im Fall nicht normalverteilter Daten erfolgte die Berechnung der Spearman-Rang-Korrelation. Alle Signifikanztests wurden zweiseitig durchgeführt, p-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant betrachtet.

## 2.4. Datenschutz und Ethik

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg begutachtet und genehmigt. Die Daten werden durch Codierung pseudonymisiert. Die Aufbewahrung der Zuordnung erfolgt an der Medizinischen Klinik und Poliklinik II streng getrennt von den Daten. Die Daten werden nach dem Erstellen von Veröffentlichungen gelöscht.

## 2.5. Forschungshypothesen/ Fragestellungen

Aus den Ergebnissen vorangegangener Studien wird deutlich, dass die Adhärenz bei Patienten mit oral verabreichter Chemotherapie nicht optimal ist. Die Determinanten der Adhärenz sind zwar häufig, aber anhand unterschiedlicher Patientenkollektive und v.a. mit Hilfe sehr unterschiedlicher Instrumente erhoben worden. Dies führte nicht selten zu widersprüchlichen Ergebnissen. Meistens wurden dabei klinische und soziodemographische Einflussfaktoren untersucht (siehe Studien Tabelle 1, Kapitel 1.4.4.). In dieser Arbeit soll dagegen das Ausmaß der Adhärenz unter Berücksichtigung von motivationalen Faktoren und dem psychischen Befinden der Patienten untersucht werden.

Die Forschungshypothesen dieser Arbeit lauten:

- Die Adhärenz der teilnehmenden Patienten ist suboptimal
- Patienten, die mit Capecitabin behandelt werden, leiden vermehrt unter depressiven Belastungen
- Patienten mit depressiven Symptomen werden unzureichend erkannt und fachspezifisch behandelt
- Die Adhärenz korreliert mit der depressiven Belastung

### 3. ERGEBNISSE

Da sämtliche Daten dieser Studie nicht normal verteilt sind, wurden non-parametrische Tests, nämlich der Mann-Whitney-U-Test (Korrelation zwischen zwei metrischen Variablen) und die Spearman-Rang-Korrelation (Korrelation zwischen ordinalen Variablen), für die statistischen Berechnungen verwendet.

#### 3.1. Soziodemographische und anamnestische Daten der Stichprobe

Insgesamt wurden 68 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen, welche die Fragen zu soziodemographischen Variablen, die Fragebögen MARS-D und PHQ-9 sowie Fragen zu fachspezifischen Behandlungen und Nebenwirkungen vollständig beantwortet haben.

Das Durchschnittsalter innerhalb der Stichprobe lag bei 66 ( $\pm 12$ , von 28 bis 89) Jahren. Von den Teilnehmern waren 49 (72%) männlich und 19 (28%) weiblich. Eine höhere Schulbildung korreliert signifikant mit höheren Depressions-Scores. Alle anderen Variablen zeigen keinen signifikanten Zusammenhang mit depressiver Belastung oder Adhärenz.

Tabelle 2: Soziodemographische Daten der Gesamtstichprobe

				PHQ-9			MARS-D		
		n	%	M	SD	r	M	SD	r
		68	100						
<b>Alter, M</b> <b>(SD; Spannweite)</b>	66 (12;28-89)					.07 <sup>†</sup>			.11 <sup>†</sup>
<b>Geschlecht</b> <b>weiblich</b> <b>männlich</b>		19 49	28 72	5.84 6.57	3.83 4.47	-.06 <sup>††</sup>	24.26 24.45	1.63 1.54	.07 <sup>††</sup>
<b>Familienstand</b> <b>verheiratet</b> <b>andere</b>		50 18	74 27	6.44 6.17	4.50 3.75	-.01 <sup>††</sup>	24.38 24.44	1.70 1.10	-.07 <sup>††</sup>
<b>Schulabschluss</b> <b>Hauptschule</b> <b>höhere Schulen</b>		23 45	34 66	5.51 8.04	3.39 3.61	-.33 <sup>††*</sup>	24.71 23.78	0.90 2.28	-.30 <sup>††</sup>

Legende:

M: Mittelwert, SD: Standardabweichung, r: Effektstärke (small: 0.10, medium: 0.30, large: 0.50)

†: Spearman-Rang-Korrelation, ††: Mann-Whitney-U-Test, \*: p&lt;0.05

### 3.2. Internistische Charakteristika

Die meisten Patienten (84%) waren an einem kolorektalen Karzinom erkrankt. Ein geringerer Anteil der Patienten litt an einem Magenkarzinom (9%), einem Mammakarzinom (4%) oder an einem Pankreaskarzinom (2%). Bei einem Patienten (2%) war ein Adenokarzinom mit unbekanntem Primarius aufgetreten. 71% der Patienten wiesen Lymphknoten- und 29% Fernmetastasen auf.

Die mittlere Zeitdauer seit der Erstdiagnose lag bei 21 ( $\pm 37$ , von 1 bis 185) Monaten und die Patienten erhielten im Mittel seit 7 ( $\pm 9$ ) Monaten das orale Chemotherapeutikum Capecitabin. 39 Patienten (57%) wurden in adjuvanter und 29 Patienten (43%) in palliativer Absicht behandelt. Dabei wurde das Medikament bei 43 Personen (63%) als Monotherapie und bei 25 (37%) in Kombination verabreicht. Alle Teilnehmer nahmen eine Dosis (im Mittel 1800 mg  $\pm$  590) am Morgen und eine Dosis (1750 mg  $\pm$  580) am Abend ein.

Von den insgesamt 68 Patienten nutzten 42 (62%) ein Therapietagebuch bzw. einen Medikamentenplan. Die übrigen 26 Patienten (38%) verzichteten auf den Gebrauch solcher Hilfsmittel. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (n=62, 81%) nahm das Medikament zu einem festen Zeitpunkt vor, nach oder unabhängig von Mahlzeiten ein. Ein kleiner Teil der Patienten (n=6, 9%) nahm Capecitabin zu verschiedenen Zeitpunkten und unabhängig von Mahlzeiten ein.

Die am häufigsten ausgeprägten Nebenwirkungen waren das Hand-Fuß-Syndrom (VAS  $41.84 \pm 37$ ) und Diarrhoen ( $20.43 \pm 27$ ). Folgende der Nebenwirkungen korrelieren signifikant mit depressiver Belastung: Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Entzündung der Mundschleimhaut und Erschöpfung. Fieber oder Infekt korrelieren als einzige nicht signifikant mit depressiver Belastung. Keine der genannten Nebenwirkungen korreliert signifikant mit der Adhärenz. Es lässt sich außerdem kein Zusammenhang zwischen der Dauer der Therapie und depressiver Belastung oder Adhärenz finden; ebenso wenig spielt es eine Rolle, ob ein adjuvanter oder palliativer Therapieansatz verfolgt wurde.

Das Einhalten eines festen Einnahmezeitpunkts ist signifikant mit der Adhärenz assoziiert, während das Führen eines Tagebuchs keinen Zusammenhang ergibt.



Tabelle 3: Internistische Daten der Gesamtstichprobe

			PHQ-9			MARS-D		
	n	%	M	SD	r	M	SD	r
	68	100						
<b>Tumorentität</b>								
Kolorektales Karzinom	57	84						
Magenkarzinom	6	9						
Mammakarzinom	3	4						
Pankreaskarzinom	1	2						
unbekannter Primarius	1	2						
<b>Tumorausbreitung</b>								
T1	4	6						
T2	15	22						
T3	28	41						
T4	18	27						
TX	2	3						
N0	20	29						
alle anderen N	48	71						
M0	48	71						
alle anderen M	20	29						
<b>Zeit seit Erstdiagnose, M</b> (SD; Spannbreite)	21 Monate (37; 1-185)					.18 <sup>†</sup>		
<b>Zeit seit Therapiebeginn, M</b> (SD; Spannbreite)	7 Monate (9; 1-50)					.16 <sup>†</sup>		-0.8 <sup>†</sup>
<b>Indikation</b>								
adjuvant	39	57	6.00	4.74	-.15 <sup>††</sup>	24.46	1.05	-.14 <sup>††</sup>
palliativ	29	43	6.86	3.61		24.31	2.07	
<b>Therapieregime</b>								
Monotherapie	43	63	6.33	4.58	-.04 <sup>††</sup>	24.40	1.31	-.11 <sup>††</sup>
Kombinationstherapie	25	37	6.44	3.83		24.40	1.94	
<b>Capecitabin-Dosis</b> morgens, M (SD, Spannbreite)	1800 mg (590; 500-2650)							
abends, M (SD, Spannbreite)	1750 mg (580; 500-2650)							
<b>Medikamentenplan/Tagebuch</b>								
Ja	42	62	6.31	3.71	-.02 <sup>††</sup>	24.67	0.82	-.12 <sup>††</sup>
Nein	26	38	6.46	5.16		23.96	2.25	
<b>Tageszeit der Einnahme</b>								
morgens	68	68						
abends	100	100						
<b>Feste Einnahme-Zeitpunkte</b>								
Nein (manchmal vor/manchmal nach den Mahlzeiten)	6	9	8.50	3.56	-.19 <sup>††</sup>	22.33	3.44	-.35 <sup>††*</sup>
Ja (feste Zeitpunkte vor, nach, unabhängig von Mahlzeiten)	62	91	6.16	4.32		24.60	1.11	

Nebenwirkungen (VAS)				
Hand-Fuß-Syndrom, M	41.84		0.37 <sup>†*</sup>	-0.03 <sup>†</sup>
(SD; Spannbreite)	(37; 0-100)			
Diarrhoe	20.43		0.54 <sup>†**</sup>	-0.13 <sup>†</sup>
(SD; Spannbreite)	(27; 0-100)			
Übelkeit	13.94		0.52 <sup>†**</sup>	0.02 <sup>†</sup>
(SD; Spannbreite)	(20; 0-95)			
Erbrechen	4.22		0.42 <sup>†**</sup>	0.05 <sup>†</sup>
(SD; Spannbreite)	(11; 0-55)			
Entzündung Mundschleimhaut	15.88		0.36 <sup>†*</sup>	-0.07 <sup>†</sup>
(SD; Spannbreite)	(25; 0-100)			
Fieber oder Infekt	0.29		0.02 <sup>†</sup>	0.06 <sup>†</sup>
(SD; Spannbreite)	(2; 0-20)			
Erschöpfung	36.79		0.61 <sup>†**</sup>	0.12 <sup>†</sup>
(SD; Spannbreite)	(28; 0-100)			

Legende:

M: Mittelwert

SD: Standardabweichung

r: Effektstärke (small: 0.10, medium: 0.30, large: 0.50)

†: Spearman-Rang-Korrelation

††: Mann-Whitney-U-Test

\*: p<0.05

\*\*.: p<0.001

### 3.3. Adhärenz

Nach den vorgegebenen cut-off-Kriterien des MARS-Fragebogens waren 53 (78%) der Patienten adhärenz und 15 (22%) nonadhärenz. Dabei war der häufigste Grund mit  $4.79 \pm 0.64$  ein Vergessen der Medikamenteneinnahme.

Tabelle 4: Adhärenz nach MARS

Item	M	SD	n	%
(1) Ich vergesse eine Dosis einzunehmen	4.79	0.64		
(2) Ich verändere die Dosis	4.90	0.39		
(3) Ich setze eine Weile lang aus	4.88	0.59		
(4) Ich lasse bewusst eine Dosis aus	4.91	0.51		
(5) Ich nehme weniger als verordnet	4.91	0.37		
MARS Summenscore (Item 1-5)	24.40	1.56		
Adhärenz nach MARS adhärenz° nicht adhärenz°°			53 15	78 22
VAS*** zum Einnahmeverhalten während der letzten vier Wochen	97.72	6.87		

Legende:

°: MARS Summenscore = 25

°°: MARS Summenscore < 25

VAS: Visuelle Analog-Skala

### 3.4. Depressive Symptome und fachspezifische Behandlung

Der PHQ-9 Summenscore in der Gesamtstichprobe lag bei  $6.37 \pm 4.29$ . Nach den vorgegebenen cut-off-Werten des PHQ-9-Fragebogens lagen bei 19 (28%) der Patienten Hinweise für eine depressive Erkrankung vor, davon waren 14 Personen (74%) männlich und fünf (26%) weiblich. Bei 49 (72%) der Teilnehmer ergaben sich hierfür keine Hinweise.

Bezüglich der Ausprägung der Belastung litten 16 Patienten (24%) unter einer mittelgradigen, zwei (3%) unter einer ausgeprägten und ein Patient (2%) unter schwerer Belastung durch die depressiven Symptome.

Lediglich drei Patienten (4%) der Gesamtstichprobe befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt in fachspezifischer Therapie bei einem psychologischen oder fachärztlichen Psychotherapeuten bzw. Neurologen. Davon war ein Patient nicht durch Symptome des PHQ-9 belastet. Daraus folgt, dass nur zwei von 19 (11%) der durch depressive Symptome belasteten Patienten eine fachspezifische Behandlung erhielten. Weitere vier Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Untersuchung Psychopharmaka ein. Davon war ein Patient nicht durch Symptome nach dem PHQ-9 belastet. Hieraus folgt, dass drei von 19 Teilnehmern (16%) mit depressiven Symptomen Psychopharmaka erhielten. Nur ein Patient mit depressiver Belastung (5%) erhielt eine Kombinationsbehandlung aus Psychotherapie und Psychopharmaka-Einnahme. In der Summe hatten fünf von 19 (26%) Personen mit einer depressiven Belastung nach PHQ-9 Kontakt zu Ärzten/ Psychotherapeuten oder nahmen Psychopharmaka ein.

Tabelle 5: Daten zur psychischen Belastung und fachspezifischen Therapie

PHQ-9 (Item)	M	SD	n	%
(1) Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten	0.96	0.82		
(2) Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit	0.72	0.77		
(3) Schwierigkeiten ein- oder durchzuschlafen oder vermehrter Schlaf	1.18	0.91		
(4) Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben	1.43	0.87		
(5) Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen	0.94	0.99		
(6) Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben	0.22	0.48		
(7) Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. beim Zeitungslesen oder Fernsehen	0.41	0.67		
(8) Waren Ihre Bewegungen oder Ihre Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen auffallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst?	0.29	0.55		
(9) Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten	0.22	0.48		
PHQ-9 Summenscore	6.37	4.29		
Verdacht auf depressive Erkrankung nach PHQ-9 (cut-off $\geq 10$ )			19	28
Ja			49	72
Nein				
Ausprägung der depressiven Belastung nach PHQ-9				
keine			29	43
leichte			20	29
mittelschwer			16	24
ausgeprägt			2	3
schwerst			1	2
aktuell in ambulanter Psychotherapie				
Ja			3 <sup>‡</sup>	4
Nein			65	96
Einnahme von Psychopharmaka				
Ja			4 <sup>‡</sup>	6
Nein			64	94

Legende:

M: Mittelwert

SD: Standardabweichung

Ca: Karzinom

Cap: Capecitabin

‡: jeweils 1 Patient ist bezüglich PHQ-9 unauffällig

Tabelle 6: Korrelation zwischen PHQ-9- und MARS-D-Scores

<b>PHQ-9 Score</b>	Median = 6.37 Standardabweichung = 4.29
<b>MARS-D Score</b>	Median = 24.40 Standardabweichung = 1.56

p=.45 (Spearman-Korrelation)

Die Adhärenz-Scores korrelieren in dieser Stichprobe nicht signifikant mit den PHQ-9-Scores.

### 3.5. Zusammenhänge zwischen Adhärenz und anderen Variablen

Mit Ausnahme einer höheren Schulbildung, die signifikant mit höheren Depressions-Scores assoziiert ist, zeigen alle weiteren soziodemographischen Variablen keinen signifikanten Zusammenhang zur Adhärenz oder mit depressiven Belastung.

Bezüglich der klinischen Variablen ist das Einhalten eines festen Einnahmezeitpunkts signifikant mit den Adhärenz-Scores assoziiert. Weitere signifikante Zusammenhänge zur Adhärenz ergeben sich aus unseren Daten nicht.

Folgende Nebenwirkung sind signifikant mit depressiver Belastung korreliert: Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Entzündung der Mundschleimhaut und Erschöpfung. Alle weiteren klinischen Variablen sind nicht signifikant mit depressiver Belastung korreliert.

## 4. DISKUSSION

Mit der Einführung sogenannter *oral anticancer drugs* (OADs) hat während der letzten Jahre ein Paradigmenwechsel in der Onkologie stattgefunden. In wenigen Jahren wird der Anteil oral einzunehmender Medikamente an der Gesamtzahl der Krebsmedikamente erheblich ansteigen.<sup>5,7,8</sup> Die OADs werden zwar von Patienten als praktischer und bequemer erlebt, sie verlangen ihnen jedoch weitaus mehr Eigenverantwortung ab.<sup>1-3</sup> Fragen zur Therapietreue oder Adhärenz der Patienten werden durch diese Entwicklung stark an Bedeutung gewinnen.

Bisher wurde die Adhärenz v.a. bei Frauen und im Zusammenhang mit den beiden Medikamenten Tamoxifen und Imatinib untersucht. Die ermittelten Adhärenzraten waren erschreckend niedrig (siehe Studien Kapitel 1.4.4., Tabelle 1). Zur Therapietreue im Zusammenhang mit dem Medikament Capecitabin existieren bisher sehr wenige Daten (siehe Studien Kapitel 1.4.4., Tabelle 1). Dabei weist dieses Medikament mehrere Besonderheiten auf. Es handelt sich bei Capecitabin um die oral einzunehmende Form eines Chemotherapeutikums mit vergleichsweise breitem Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrum. Es ist abzusehen, dass das verhältnismäßig unspezifisch wirksame Medikament noch für viele Jahre das „Rückgrat“ der medikamentösen Behandlung der häufigsten Organtumoren darstellen wird.<sup>31,33,34,36,42</sup> Daraus ergibt sich ein enormer Forschungsbedarf in Bezug auf die Einhaltung des mit dem Patienten vereinbarten Therapieregimes. Bisherige Arbeiten zur Adhärenz bei Krebsmedikamenten legen einen negativen Einfluss durch psychische Belastungen nahe.<sup>25-30</sup> Gleichzeitig wird in Bezug auf die psychische Belastung durch depressive Störungen von einem Anteil von bis zu 58% der an Krebs erkrankten Patienten ausgegangen.<sup>172,173</sup>

Als Teil eines umfassenden Forschungsansatzes beziehen sich die zentralen Fragen dieser Arbeit auf die Adhärenz einer Patientenpopulation der hausinternen Chemotherapieambulanz und deren Zusammenhänge zu psychischer Belastung durch depressive Symptome. Die Adhärenzrate in dieser Studie lag bei 78%, dieser Wert ist vergleichbar mit vorangegangenen Studien (vgl. Studien Kapitel 1.4.4., Tabelle 1). In

der hier vorliegenden Stichprobe der Studie waren die Teilnehmer zum größten Teil männlich (72%) und das Durchschnittsalter lag bei 66 Jahren. Die am häufigsten vorkommende Krebserkrankung war das kolorektale Karzinom. 28% der teilnehmenden Personen, also nahezu jeder Dritte, zeigte Symptome einer psychischen Belastung (größtenteils mittelgradig ausgeprägt) und damit den Verdacht auf eine depressive Störung. Bemerkenswert ist, dass sich von diesen nur die wenigsten (26%) in psychotherapeutischer oder medikamentöser Behandlung befinden. Da in unserer Stichprobe im Kontrast zu Voruntersuchungen (siehe Kapitel 1.4.4., Tabelle 1) v.a. das männliche Geschlecht vertreten war, drängt sich die Frage auf, ob dies die zugrundeliegende Ursache hierfür sein könnte. Erwiesenermaßen nehmen Männer seltener psychische Hilfe in Anspruch als Frauen.<sup>205,206</sup> Doch waren diejenigen, die sich in unserer Stichprobe in fachspezifischer Behandlung befanden, ausschließlich männlich. Dies spricht wiederum eher gegen die Vorhalte der männlichen Patienten gegen über Psychotherapie bei Krebs. Nur gezielte Untersuchungen zur Psychotherapiemotivation können hier zukünftig Aufschluss geben. Festzuhalten bleibt, dass immerhin knapp ein Drittel der Patienten unter einer meist unbehandelten Depression leiden. Eine vergleichbare Situation mit einer unadressierten somatischen Komorbidität ist kaum vorstellbar und würde wohl schnellstmöglich erkannt und behandelt werden.

Entgegen vorangegangener Studien konnte in dieser nicht gezeigt werden, dass die depressive Belastung die Adhärenz der Patienten beeinflusst (vgl. Studien Kapitel 1.4.4., Tabelle 1). Weswegen eine höherer Bildungsgrad signifikant (*effect size: medium*) mit höheren Depressions-Scores assoziiert war, können wir nicht mit Gewissheit begründen. Es stellt sich die Frage, ob gebildete Personen sich umfangreicheres Wissen aneignen und sich mehr Gedanken zu ihrer Krankheit machen und es so vermehrt zu depressiven Belastungen kommt oder ob diese Signifikanz der relativ kleinen Stichprobe geschuldet ist. Weiterhin könnte ein höherer Bildungsgrad einen positiven Effekt auf die Adhärenz haben, da die Patienten gegebenenfalls besser verstehen, wie wichtig die Einnahme des Medikaments für ihren Therapieerfolg ist und es deshalb trotz auftretender Nebenwirkungen nicht



eigenständig absetzen. Doch diese Folgerungen sind spekulativ, signifikante Assoziationen fanden wir hierzu in unserer Untersuchung nicht.

Vergleichbar mit vorangegangenen Studien korrelierten weitere soziodemographische Variablen nicht signifikant mit depressiver Belastung (siehe Studien Kapitel 1.4.4., Tabelle 1).

Wie auch bereits in vorherigen Arbeiten beschrieben, korrelierten fast alle typischen Nebenwirkungen signifikant mit der Belastung durch depressive Symptome.<sup>24</sup> Dabei stellte die Fatigue in dieser Stichprobe die größte Belastung für die Patienten dar.

Anders als erwartet, da ebenso in zahlreichen vorherigen Studien beschrieben, beeinflussen die Nebenwirkungen hier jedoch nicht signifikant die Adhärenz der Teilnehmer.<sup>11,104,126,132,193</sup> Diese Tatsache könnte darin begründet liegen, dass die Patienten sehr gut im Hinblick auf deren Linderung geschult waren oder die Nebenwirkungen auch als notwendiges Übel einer gleichzeitigen Anti-Tumor-Wirkung einschätzten.

Auf der Verhaltensebene war die Korrelation zwischen festen Einnahmezeitpunkten und der Adhärenz signifikant. Entgegen der klinischen Intuition war das Führen eines Medikamententagesbuchs nicht mit der Therapietreue assoziiert.

Die vorliegende Arbeit unterliegt mehreren Limitationen. Die Stichprobengröße ist mit 68 Studienteilnehmern relativ klein. Mit einer größeren Anzahl an Teilnehmern wären statistisch aussagekräftigere Darstellungen möglich gewesen. So wurde auf eine Bonferroni-Korrektur der zahlreichen Resultate verzichtet, hierdurch wäre keines der Ergebnisse signifikant gewesen. Da es sich nicht um eine Längsschnittstudie handelt, kann nicht nachvollzogen werden, wie sich die Adhärenz und deren Zusammenhänge zu Einflussfaktoren im Zeitverlauf ändern. In vorangegangenen Studien wurde z.B. gezeigt, dass die Patienten im Laufe der Zeit weniger adhären wurden.<sup>22,28,63,71,89,105,121</sup> Die hier eingeschlossenen Personen nahmen Capecitabin im Durchschnitt erst seit sieben Monaten ein. Es wäre möglich, dass sich Auswirkungen von Depressionen oder Nebenwirkungen auf die Adhärenz erst im weiteren

Krankheitsverlauf gezeigt hätten. In dieser Arbeit wurden lediglich Fragebögen benutzt. Eine Kombination mit anderen Messmethoden wäre von Vorteil gewesen, um aussagefähigere und objektivere Informationen zu erhalten. Wie bereits in Kapitel 1.4.5. beschrieben, existiert keine Goldstandard-Messmethode, mit der eine fehlerfreie und objektive Datenerfassung durchführbar ist. Im Rahmen der Möglichkeiten erschien eine Befragung jedoch als die beste Messmethode, da sie sich leicht umsetzen lässt, kostengünstig ist und den Patienten nicht übermäßig belastet. Nicht zu vernachlässigen ist hier der bereits weiter oben erläuterte *Hawthorne-Effekt*, der die Adhärenzrate ebenfalls eventuell höher ausfallen ließ, als sie tatsächlich ist. Zudem lassen sich mit dem verwendeten PHQ-Fragebogen zwar Hinweise auf depressive Erkrankungen ermitteln, ein Nachweis bzw. eine Diagnosestellung ist ohne ein klinisches Assessment jedoch nicht möglich.

Neueste Arbeiten erfragen neben aktueller Belastung auch den expliziten Patientenwunsch nach Unterstützung.<sup>207,208</sup> Dies wurde hier nicht unternommen, sodass sich weiterer Forschungsbedarf ergibt. Wie bereits weiter oben beschrieben, wurden in die Befragung zum größten Teil Patienten mit kolorektalem Karzinom eingeschlossen. Leider wurden die Teilnehmer nicht dazu befragt, ob sie als Teil ihrer Behandlung mit einem Enterostoma versorgt wurden. Wie schon in Kapitel 1.5.1. beschrieben, leiden Patienten mit einem künstlichen Darmausgang signifikant häufiger unter psychischen Belastungen, die womöglich die Ergebnisse beeinflusst haben.<sup>182,183</sup>

Die Stärken der Arbeit liegen unter anderem im typischen klinischen Setting, in dem die Patienten befragt wurden. Dies führt eher zu alltagsnahen Ergebnissen als eine Befragung innerhalb eines Studiensettings mit entsprechendem Monitoring. Weiterhin wurden Daten zu den am häufigsten vorkommenden Krebserkrankungen erhoben und wir konzentrierten uns auf eines der am zahlreichsten verwendeten oralen Krebsmedikamente, welches auch noch in absehbarer Zukunft eine große Rolle bei der Behandlung solider Tumore spielen wird. Obwohl die Patienten die orale der intravenösen Medikation vorziehen, um so mehr Lebensqualität zu behalten, leiden doch immerhin 28% der Patientin unter einer meist unbehandelten Depression. Hier wird gleichzeitig neben einer klinischen Unterversorgung im Bereich psychischer

Komorbiditäten auch ein weiterer Forschungsbedarf zu Unterstützungsbedarf von Patienten und Wirkung spezifischer Interventionen deutlich.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Das Überleben und die Lebensqualität für Krebspatienten hat sich durch die Entwicklung von oral verabreichbaren antineoplastischen Medikamenten drastisch verbessert. Jedoch kann die Therapie nur effektiv sein, wenn Patienten adhären sind, das heißt sich an die vorgeschriebene Dosis und Dauer dieser halten. Die Adhärenzrate von 78% in unserer Stichprobe ambulanter Patienten unter Capecitabin-Einnahme ist vergleichbar mit der in den vorangegangenen Untersuchungen mit anderen oralen Krebsmedikamenten. Gleichzeitig besteht eine Depressionsbelastung bei etwa einem Drittel der Patienten, von denen die Allermeisten nicht adäquat therapiert werden. Eine Verbesserung der Diagnostik, wie bspw. ein Routine-Screening mit Fragebögen (z.B. mit dem PHQ-9-Fragebogen) wäre hier wünschenswert. Entgegen den Erwartungen war eine Depressionsbelastung nicht mit der Therapietreue der Patienten verknüpft. In größeren oder Längsschnittuntersuchungen könnten sich jedoch weitere Zusammenhänge ergeben. Im Hinblick auf die Häufigkeit von Krebserkrankungen und komorbiden depressiven Störungen sind weitere Forschungsarbeiten daher dringend notwendig.

## 6. TABELLEN- UND LITERATURVERZEICHNIS

### 6.1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bisherige Studien zur Adhärenz bei oraler Chemotherapie .....	12
Tabelle 2: Soziodemographische Daten der Gesamtstichprobe .....	42
Tabelle 3: Internistische Daten der Gesamtstichprobe.....	44
Tabelle 4: Adhärenz nach MARS .....	46
Tabelle 5: Daten zur psychischen Belastung und fachspezifischen Therapie.....	48
Tabelle 6: Korrelation zwischen PHQ-9- und MARS-D-Scores.....	49

### 6.2. Literaturverzeichnis

1. Barth J. Orale Tumorthapeutika - nicht nur etwas für den Mund sondern auch für den Verstand, Teil 1. Forte Pharm - Fortbildungstelegramm Pharmazie. 2013;4:112-126.
2. Fallowfield L, Atkins L, Catt S, et al. Patients' preference for administration of endocrine treatments by injection or tablets: results from a study of women with breast cancer. *Ann Oncol*. 2006;17(2):205-210. doi: 10.1093/annonc/mdj044.
3. Lonardi S, Bortolami A, Stefani M, Monfardini S. Oral anticancer drugs in the elderly: an overview. *Drugs Aging*. 2007;24(5):395-410. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17503896>.
4. Barillet M, Prevost V, Joly F, Clarisse B. Oral antineoplastic agents: how do we care about adherence? *British journal of clinical pharmacology*. 2015;80(6):1289-1302. doi: 10.1111/bcp.12734.
5. Bedell CH. A changing paradigm for cancer treatment: the advent of new oral chemotherapy agents. *Clin J Oncol Nurs*. 2003;7(6 Suppl):5-9. doi: 10.1188/03.cjon.s6.5-9.
6. O'Neill VJ, Twelves CJ. Oral cancer treatment: developments in chemotherapy and beyond. *Br J Cancer*. 2002;87(9):933-937. doi: 10.1038/sj.bjc.6600591.
7. Hede K. Increase in oral cancer drugs raises thorny issues for oncology practices. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(22):1534-1536. doi: 10.1093/jnci/djp421.
8. Banna GL, Collova E, Gebbia V, et al. Anticancer oral therapy: emerging related issues. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(8):595-605. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.04.005.

9. Borner M, Scheithauer W, Twelves C, Maroun J, Wilke H. Answering patients' needs: oral alternatives to intravenous therapy. *Oncologist*. 2001;6 Suppl 4:12-16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11585969>.
10. Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1997;15(1):110-115. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996131>.
11. Regnier Denois V, Poirson J, Nourissat A, Jacquin JP, Guastalla JP, Chauvin F. Adherence with oral chemotherapy: results from a qualitative study of the behaviour and representations of patients and oncologists. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2011;20(4):520-527. doi: 10.1111/j.1365-2354.2010.01212.x.
12. Wu EQ, Guerin A, Yu AP, Bollu VK, Guo A, Griffin JD. Retrospective real-world comparison of medical visits, costs, and adherence between nilotinib and dasatinib in chronic myeloid leukemia. *Current Medical Research & Opinion*. 2010;26(12):2861-2869.
13. Darkow T, Henk HJ, Thomas SK, et al. Treatment interruptions and non-adherence with imatinib and associated healthcare costs: a retrospective analysis among managed care patients with chronic myelogenous leukaemia. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(6):481-496. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17523753>.
14. Wojtacki J, Rolka-Stempniewicz G, Grzegorzczak M. Breast cancer patients preferences for oral versus intravenous second-line anticancer therapy. *European Journal of Cancer Supplements*. 2006;4(2):159-160.
15. Paley M, Love N, Carlson R, et al. Preferences for oral and parenteral antitumor therapy: A survey of 260 patients with metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(16\_suppl):619-619. doi: 10.1200/jco.2005.23.16\_suppl.619.
16. Foulon V, Schoffski P, Wolter P. Patient adherence to oral anticancer drugs: an emerging issue in modern oncology. *Acta Clin Belg*. 2011;66(2):85-96. doi: 10.2143/ACB.66.2.2062525.
17. Gebbia V, Bellavia G, Ferrau F, Valerio MR. Adherence, compliance and persistence to oral antineoplastic therapy: a review focused on chemotherapeutic and biologic agents. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11 Suppl 1:S49-59. doi: 10.1517/14740338.2011.645803.
18. Partridge AH, Avorn J, Wang PS, Winer EP. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(9):652-661. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11983753>.
19. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(1):56-66. doi: 10.3322/caac.20004.
20. Hershman DL, Kushi LH, Shao T, et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(27):4120.
21. Partridge AH, Archer L, Kornblith AB, et al. Adherence and persistence with oral adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer in

- CALGB 49907: adherence companion study 60104. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2418-2422. doi: 10.1200/JCO.2009.26.4671.
22. Partridge AH, Wang PS, Winer EP, Avorn J. Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(4):602-606. <http://jco.ascopubs.org/content/21/4/602.full.pdf>.
  23. Zabora J, Brintzenhofesoc K, Jacobsen P, et al. A new psychosocial screening instrument for use with cancer patients. *Psychosomatics*. 2001;42(3):241-246. doi: 10.1176/appi.psy.42.3.241.
  24. Weis J, Boehncke A. Psychische Komorbidität bei Krebserkrankungen. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2011;54(1):46-51.
  25. Barron TI, Connolly R, Bennett K, Feely J, Kennedy MJ. Early discontinuation of tamoxifen: a lesson for oncologists. *Cancer*. 2007;109(5):832-839. doi: 10.1002/cncr.22485.
  26. Decker V, Spoelstra S, Miezio E, et al. A pilot study of an automated voice response system and nursing intervention to monitor adherence to oral chemotherapy agents. *Cancer Nursing*. 2009;32(6):E20-E29. doi: 10.1097/NCC.0b013e3181b31114.
  27. Güth U, Huang D, Schötzau A, et al. Target and reality of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal patients with invasive breast cancer. *British journal of cancer*. 2008;99(3):428-433. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2527804/pdf/6604525a.pdf>.
  28. Lebovits AH, Strain JJ, Schleifer SJ, Tanaka JS, Bhardwaj S, Messe MR. Patient noncompliance with self-administered chemotherapy. *Cancer*. 1990;65(1):17-22.
  29. Sedjo RL, Devine S. Predictors of non-adherence to aromatase inhibitors among commercially insured women with breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2011;125(1):191-200. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10549-010-0952-6>.
  30. Spoelstra SL, Given BA, Given CW, et al. An intervention to improve adherence and management of symptoms for patients prescribed oral chemotherapy agents: an exploratory study. *Cancer Nursing*. 2013;36(1):18-28. doi: 10.1097/NCC.0b013e3182551587.
  31. Wolf E. Neue Arzneistoffe: Capecitabin / Xeloda. *Pharmazeutische Zeitung Online*. 2015. <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=2683>. Accessed 07.04.2017.
  32. Saif MW, Katirtzoglou NA, Syrigos KN. Capecitabine: an overview of the side effects and their management. *Anticancer Drugs*. 2008;19(5):447-464. doi: 10.1097/CAD.0b013e3282f945aa.
  33. Wolf E. Capecitabin zur peroralen Tumorthherapie. *Pharmazeutische Zeitung online*. 2001;9. [http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=pharm8\\_09\\_2001](http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=pharm8_09_2001).
  34. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M, et al. Kolonkarzinom Leitlinie. *Onkopedia Leitlinien, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie eV*. 2016.

35. Wörmann B, Aebi S, Decker T, et al. Mammakarzinom der Frau Leitlinie. Onkopedia Leitlinien, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie eV. 2016.
36. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M, et al. Rektumkarzinom Leitlinie. Onkopedia Leitlinien, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie eV. 2016.
37. Bertz J, Dahm S, Haberland J, Kraywinkel K, Kurth B, Wolf U. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Robert Koch-Institut. 2010.
38. Wörmann B. Kolon- und Rektumkarzinom - Studienergebnisse (randomisierte Phase II Studien, Phase III Studien, Metaanalysen). Onkopedia Leitlinien, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie eV. 2016.
39. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol.* 2009;20(6):985-992. doi: 10.1093/annonc/mdn735.
40. Alberts SR. Update on the optimal management of patients with colorectal liver metastases. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012;84(1):59-70. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.02.007.
41. Rodel C, Hofheinz R, Liersch T. Rectal cancer: state of the art in 2012. *Curr Opin Oncol.* 2012;24(4):441-447. doi: 10.1097/CCO.0b013e328352ea02.
42. Kaatsch P, Spix C, Hentschel S, et al. Krebs in Deutschland 2009/2010. Robert Koch Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland eV. 2013;9.
43. Kreienberg R, Albert U, Follmann M, Kopp I. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 3.0. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft eV und Deutschen Krebshilfe eV. 2012.
44. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011;22(8):1736-1747. doi: 10.1093/annonc/mdr304.
45. Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9804):1707-1716. doi: 10.1016/s0140-6736(11)61629-2.
46. Davies C, Godwin J, Gray R, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9793):771-784. doi: 10.1016/s0140-6736(11)60993-8.
47. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):509-518. doi: 10.1200/jco.2009.23.1274.



48. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-1717. doi: 10.1016/s0140-6736(05)66544-0.
49. von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, et al. Neoadjuvant vinorelbine–capecitabine versus docetaxel–doxorubicin–cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(8):542-551.
50. Wilcken N, Hornbuckle J, Gherzi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(2):CD002747. doi: 10.1002/14651858.cd002747.
51. Wörmann B. Mammakarzinom der Frau Studienergebnisse (Phase III Studien, Metaanalysen). *Onkopedia Leitlinien*, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie eV. 2016.
52. Hanauer M, Schneider F, Tutein G. Compliance war gestern: von der Vielschichtigkeit der Adhärenz und den digitalen Möglichkeiten der Unterstützung. 2011; <http://www.healthcaremarketingblog.de/compliance-war-gestern-von-der-vielschichtigkeit-der-adhärenz-und-den-digitalen-möglichkeiten-der-unterstützung>.
53. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008;11(1):44-47. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x.
54. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
55. Simchowitz B, Shiman L, Spencer J, et al. Perceptions and experiences of patients receiving oral chemotherapy. *Clin J Oncol Nurs*. 2010;14(4):447-453. doi: 10.1188/10.CJON.447-453.
56. Palmieri FM, Barton DL. Challenges of oral medications in patients with advanced breast cancer. *Semin Oncol Nurs*. 2007;23(4 Suppl 2):S17-22. doi: 10.1016/j.soncn.2007.10.004.
57. Catania C, Didier F, Leon ME, et al. Perception that oral anticancer treatments are less efficacious: development of a questionnaire to assess the possible prejudices of patients with cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;92(3):265-272. doi: 10.1007/s10549-005-3376-y.
58. Cheung WY. Difficult to swallow: issues affecting optimal adherence to oral anticancer agents. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013:265-270. doi: 10.1200/EdBook\_AM.2013.33.265.
59. Bhattacharya D, Easthall C, Willoughby KA, Small M, Watson S. Capecitabine non-adherence: exploration of magnitude, nature and contributing factors. *J Oncol Pharm Pract*. 2012;18(3):333-342. doi: 10.1177/1078155211436022.
60. Ganesan P, Sagar TG, Dubashi B, et al. Nonadherence to imatinib adversely affects event free survival in chronic phase chronic myeloid leukemia. *American journal of hematology*. 2011;86(6):471-474. [http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/ajh.22019/asset/22019\\_ft.pdf?v=1&t=igj71ycu&s=b1ee32a5e0654e67974b055084efb6e35a98c731](http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/ajh.22019/asset/22019_ft.pdf?v=1&t=igj71ycu&s=b1ee32a5e0654e67974b055084efb6e35a98c731).

61. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood*. 2011;117(14):3733-3736.  
<http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/117/14/3733.full.pdf>.
62. Marin D, Bazeos A, Mahon F-X, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(14):2381-2388.  
<http://jco.ascopubs.org/content/28/14/2381.full.pdf>.
63. Noens L, Van Lierde M-A, De Bock R, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood*. 2009;113(22):5401-5411.  
<http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/113/22/5401.full.pdf>.
64. McCowan C, Shearer J, Donnan PT, et al. Cohort study examining tamoxifen adherence and its relationship to mortality in women with breast cancer. *Br J Cancer*. 2008;99(11):1763-1768. doi: 10.1038/sj.bjc.6604758.
65. Avorn J, Monette J, Lacour A, et al. Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *JAMA*. 1998;279(18):1458-1462.  
<http://jama.jamanetwork.com/data/Journals/JAMA/4559/JOC6E50.pdf>.
66. Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(2):CD000011. doi: 10.1002/14651858.cd000011.
67. Levine AM, Richardson JL, Marks G, et al. Compliance with oral drug therapy in patients with hematologic malignancy. *J Clin Oncol*. 1987;5(9):1469-1476.  
<http://jco.ascopubs.org/content/5/9/1469.full.pdf>.
68. Richardson JL, Marks G, Johnson CA, et al. Path model of multidimensional compliance with cancer therapy. *Health Psychol*. 1987;6(3):183-207.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3595545>.
69. Lee CR, Nicholson PW, Souhami RL, Deshmukh AA. Patient compliance with oral chemotherapy as assessed by a novel electronic technique. *J Clin Oncol*. 1992;10(6):1007-1013. <http://jco.ascopubs.org/content/10/6/1007.full.pdf>.
70. Waterhouse DM, Calzone KA, Mele C, Brenner DE. Adherence to oral tamoxifen: a comparison of patient self-report, pill counts, and microelectronic monitoring. *J Clin Oncol*. 1993;11(6):1189-1197.  
<http://jco.ascopubs.org/content/11/6/1189.full.pdf>.
71. Lee CR, Nicholson PW, Souhami RL, Slevin ML, Hall MR, Deshmukh AA. Patient compliance with prolonged low-dose oral etoposide for small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 1993;67(3):630-634.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1968272/pdf/brjcancer00205-0222.pdf>.
72. Lee CR, Nicholson PW, Ledermann JA, Rustin GJ. Patient compliance with prolonged oral altretamine treatment in relapsed ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1996;17(2):99-103.
73. Uematsu T, Nakashima M, Fujii M, et al. Measurement of 5-fluorouracil in scalp hair: a possible index of patient compliance with oral adjuvant chemotherapy.

- Eur J Clin Pharmacol. 1996;50(1-2):109-113.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8739820>.
74. Sadahiro S, Ohki S, Yamaguchi S, et al. Feasibility of a novel weekday-on/weekend-off oral UFT schedule as postoperative adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. UFT Compliance Study Group, Kanagawa, Japan. Cancer Chemother Pharmacol. 2000;46(3):180-184.
  75. Demissie S, Silliman RA, Lash TL. Adjuvant tamoxifen: predictors of use, side effects, and discontinuation in older women. J Clin Oncol. 2001;19(2):322-328.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208822>.
  76. Murthy V, Bharia G, Sarin R. Tamoxifen non-compliance: does it matter? Lancet Oncol. 2002;3(11):654. [http://ac.els-cdn.com/S1470204502008951/1-s2.0-S1470204502008951-main.pdf?\\_tid=89fad154-2ee0-11e5-9258-00000aabb0f01&acdnat=1437397942\\_422c525214b79888d613e139915d76b0](http://ac.els-cdn.com/S1470204502008951/1-s2.0-S1470204502008951-main.pdf?_tid=89fad154-2ee0-11e5-9258-00000aabb0f01&acdnat=1437397942_422c525214b79888d613e139915d76b0).
  77. Fink AK, Gurwitz J, Rakowski W, Guadagnoli E, Silliman RA. Patient beliefs and tamoxifen discontinuance in older women with estrogen receptor--positive breast cancer. J Clin Oncol. 2004;22(16):3309-3315. doi: 10.1200/JCO.2004.11.064.
  78. Grunfeld EA, Hunter MS, Sikka P, Mittal S. Adherence beliefs among breast cancer patients taking tamoxifen. Patient Educ Couns. 2005;59(1):97-102. doi: 10.1016/j.pec.2004.10.005.
  79. Klein CE, Kastrissios H, Miller AA, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and adherence to oral topotecan in myelodysplastic syndromes: a Cancer and Leukemia Group B study. Cancer Chemother Pharmacol. 2006;57(2):199-206. doi: 10.1007/s00280-005-0023-6.
  80. Atkins L, Fallowfield L. Intentional and non-intentional non-adherence to medication amongst breast cancer patients. Eur J Cancer. 2006;42(14):2271-2276. doi: 10.1016/j.ejca.2006.03.004.
  81. Larizza MA, Dooley MJ, Stewart K, Kong D. Factors Influencing Adherence to Molecular Therapies in Haematology-Oncology Outpatients. Journal of Pharmacy Practice and Research. 2006;36(2):115-118.
  82. Feng W, Henk H, Thomas S, et al. Compliance and persistency with imatinib. Journal of Clinical Oncology. 2006;24(18\_suppl):6038.
  83. Tsang J, Rudychew I, Pescatore S. Prescription compliance and persistency in chronic myelogenous leukemia (CML) and gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients (pts) on imatinib (IM). Journal of Clinical Oncology. 2006;24(18\_suppl):6119.
  84. Lash TL, Fox MP, Westrup JL, Fink AK, Silliman RA. Adherence to tamoxifen over the five-year course. Breast cancer research and treatment. 2006;99(2):215-220. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10549-006-9193-0>.
  85. Macintosh PW, Pond GR, Pond BJ, Leung V, Siu LL. A comparison of patient adherence and preference of packaging method for oral anticancer agents using conventional pill bottles versus daily pill boxes. Eur J Cancer Care (Engl). 2007;16(4):380-386. doi: 10.1111/j.1365-2354.2006.00758.x.
  86. Doti C, Stemmelin G, Shanley C, et al. Cytogenetic response in relation to the adherence to treatment with imatinib mesylate: a case control study. Blood.

- 2007;110(11):210B. <http://www.bloodjournal.org/content/110/11/4553?sso-checked=true>.
87. Halpern R, Barghout V, Williams D. Compliance with imatinib mesylate associated with lower health resource utilization and costs for patients with CML and GIST. *Blood*. 2007;110(11):372B.
  88. Kahn KL, Schneider EC, Malin JL, Adams JL, Epstein AM. Patient centered experiences in breast cancer: predicting long-term adherence to tamoxifen use. *Med Care*. 2007;45(5):431-439. doi: 10.1097/01.mlr.0000257193.10760.7f.
  89. Marques PAC, Pierin AMG. Factors that affect cancer patient compliance to oral anti-neoplastic therapy. *Acta Paulista de Enfermagem*. 2008;21(2):323-329. [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-21002008000200015&script=sci\\_arttext&tIng=es](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-21002008000200015&script=sci_arttext&tIng=es).
  90. Partridge AH, LaFountain A, Mayer E, Taylor BS, Winer E, Asnis-Alibozek A. Adherence to initial adjuvant anastrozole therapy among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):556-562. doi: 10.1200/jco.2007.11.5451.
  91. Owusu C, Buist DS, Field TS, et al. Predictors of tamoxifen discontinuation among older women with estrogen receptor–positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(4):549-555. <http://jco.ascopubs.org/content/26/4/549.full.pdf>.
  92. Kirk MC, Hudis CA. Insight into barriers against optimal adherence to oral hormonal therapy in women with breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2008;8(2):155-161. doi: 10.3816/CBC.2008.n.016.
  93. Ma AM, Barone J, Wallis AE, et al. Noncompliance with adjuvant radiation, chemotherapy, or hormonal therapy in breast cancer patients. *Am J Surg*. 2008;196(4):500-504. doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.06.027.
  94. Kiguchi T, Tauchi T, Ito Y, Miyazawa K, Kimura Y, Ohyashiki K. Compliance with taking imatinib mesylate in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *Leukemia research*. 2009;33(3):506-508. [http://www.lrrjournal.com/article/S0145-2126\(08\)00215-4/abstract](http://www.lrrjournal.com/article/S0145-2126(08)00215-4/abstract).
  95. Mayer EL, Partridge AH, Harris LN, et al. Tolerability of and adherence to combination oral therapy with gefitinib and capecitabine in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;117(3):615-623. doi: 10.1007/s10549-009-0366-5.
  96. Ziller V, Kalder M, Albert U-S, et al. Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Annals of oncology*. 2009;20(3):431-436. <http://annonc.oxfordjournals.org/content/20/3/431.full.pdf>.
  97. Wu EQ, Johnson S, Beaulieu N, et al. Healthcare resource utilization and costs associated with non-adherence to imatinib treatment in chronic myeloid leukemia patients. *Current Medical Research & Opinion*. 2009;26(1):61-69.
  98. Kimmick G, Anderson R, Camacho F, Bhosle M, Hwang W, Balkrishnan R. Adjuvant hormonal therapy use among insured, low-income women with

- breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(21):3445-3451. doi: 10.1200/JCO.2008.19.2419.
99. Simons S, Ringsdorf S, Braun M, et al. Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. *Support Care Cancer*. 2011;19(7):1009-1018. doi: 10.1007/s00520-010-0927-5.
  100. Saratsiotou I, Kordonis M, Bakogiannis C, et al. Treatment adherence of cancer patients to orally administered chemotherapy: insights from a Greek study using a self-reported questionnaire. *J Oncol Pharm Pract*. 2011;17(4):304-311. doi: 10.1177/1078155210380292.
  101. Streeter SB, Schwartzberg L, Husain N, Johnsrud M. Patient and plan characteristics affecting abandonment of oral oncolytic prescriptions. *Journal of Oncology Practice*. 2011;7(3S):46s-51s.
  102. Nekhlyudov L, Li L, Ross-Degnan D, Wagner AK. Five-year patterns of adjuvant hormonal therapy use, persistence, and adherence among insured women with early-stage breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2011;130(2):681-689. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10549-011-1703-z>.
  103. Eliasson L, Clifford S, Barber N, Marin D. Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. *Leukemia research*. 2011;35(5):626-630. [http://www.ljournal.com/article/S0145-2126\(10\)00510-2/abstract](http://www.ljournal.com/article/S0145-2126(10)00510-2/abstract).
  104. Winterhalter R, Hoesli P, Delmore G, et al. Self-reported compliance with capecitabine: findings from a prospective cohort analysis. *Oncology*. 2011;80(1-2):29-33. <https://www.karger.com/Article/Abstract/328317>.
  105. Mazzeo F, Duck L, Joosens E, et al. Nonadherence to imatinib treatment in patients with gastrointestinal stromal tumors: the ADAGIO study. *Anticancer research*. 2011;31(4):1407-1409. <http://ar.iiarjournals.org/content/31/4/1407.full.pdf>.
  106. Neugut AI, Subar M, Wilde ET, et al. Association between prescription co-payment amount and compliance with adjuvant hormonal therapy in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2534-2542. doi: 10.1200/JCO.2010.33.3179.
  107. Jönsson S, Olsson B, Söderberg J, Wadenvik H. Good adherence to imatinib therapy among patients with chronic myeloid leukemia—a single-center observational study. *Annals of hematology*. 2012;91(5):679-685. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00277-011-1359-0>.
  108. Sommers RM, Miller K, Berry DL. Feasibility pilot on medication adherence and knowledge in ambulatory patients with gastrointestinal cancer. Paper presented at: Oncology nursing forum 2012.
  109. Ruddy KJ, Pitcher BN, Archer LE, et al. Persistence, adherence, and toxicity with oral CMF in older women with early-stage breast cancer (Adherence Companion Study 60104 for CALGB 49907). *Ann Oncol*. 2012;23(12):3075-3081. doi: 10.1093/annonc/mds133.
  110. Grundmark B, Garmo H, Zethelius B, Stattin P, Lambe M, Holmberg L. Anti-androgen prescribing patterns, patient treatment adherence and influencing

- factors; results from the nationwide PCBaSe Sweden. *European journal of clinical pharmacology*. 2012;68(12):1619-1630.  
<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00228-012-1290-x>.
111. Guérin A, Chen L, Wu EQ, Ponce de Leon D, Griffin JD. A retrospective analysis of therapy adherence in imatinib resistant or intolerant patients with chronic myeloid leukemia receiving nilotinib or dasatinib in a real-world setting. *Current Medical Research & Opinion*. 2012;28(7):1155-1162.
  112. Wigertz A, Ahlgren J, Holmqvist M, et al. Adherence and discontinuation of adjuvant hormonal therapy in breast cancer patients: a population-based study. *Breast cancer research and treatment*. 2012;133(1):367-373.  
<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10549-012-1961-4>.
  113. Xu S, Yang Y, Tao W, et al. Tamoxifen adherence and its relationship to mortality in 116 men with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;136(2):495-502. doi: 10.1007/s10549-012-2286-z.
  114. Zeeneldin AA, Gaber AA, Taha FM. Does fasting during Ramadan trigger non-adherence to oral hormonal therapy in breast cancer patients? *J Egypt Natl Canc Inst*. 2012;24(3):133-137. doi: 10.1016/j.jnci.2012.06.003.
  115. Huiart L, Bouhnik AD, Rey D, et al. Early discontinuation of tamoxifen intake in younger women with breast cancer: is it time to rethink the way it is prescribed? *Eur J Cancer*. 2012;48(13):1939-1946. doi: 10.1016/j.ejca.2012.03.004.
  116. Yood MU, Oliveria SA, Cziraky M, Hirji I, Hamdan M, Davis C. Adherence to treatment with second-line therapies, dasatinib and nilotinib, in patients with chronic myeloid leukemia. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(2):213-219. doi: 10.1185/03007995.2011.649849.
  117. Khandelwal N, Duncan I, Ahmed T, Rubinstein E, Pegus C. Oral chemotherapy program improves adherence and reduces medication wastage and hospital admissions. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10(5):618-625.  
<http://www.jnccn.org/content/10/5/618.long>.
  118. Font R, Espinas JA, Gil-Gil M, et al. Prescription refill, patient self-report and physician report in assessing adherence to oral endocrine therapy in early breast cancer patients: a retrospective cohort study in Catalonia, Spain. *Br J Cancer*. 2012;107(8):1249-1256. doi: 10.1038/bjc.2012.389.
  119. Moon JH, Sohn SK, Kim SN, et al. Patient counseling program to improve the compliance to imatinib in chronic myeloid leukemia patients. *Med Oncol*. 2012;29(2):1179-1185. doi: 10.1007/s12032-011-9926-8.
  120. Weaver KE, Camacho F, Hwang W, Anderson R, Kimmick G. Adherence to adjuvant hormonal therapy and its relationship to breast cancer recurrence and survival among low-income women. *Am J Clin Oncol*. 2013;36(2):181-187. doi: 10.1097/COC.0b013e3182436ec1.
  121. de Almeida MH, Pagnano KB, Vigorito AC, Lorand-Metze I, de Souza CA. Adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia: a Brazilian single-center cohort. *Acta Haematol*. 2013;130(1):16-22. doi: 10.1159/000345722.

122. Gebbia V, Bellavia M, Banna GL, et al. Treatment monitoring program for implementation of adherence to second-line erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2013;14(4):390-398. doi: 10.1016/j.clcc.2012.11.007.
123. Walter T, Wang L, Chuk K, Ng P, Tannock IF, Krzyzanowska MK. Assessing adherence to oral chemotherapy using different measurement methods: Lessons learned from capecitabine. *J Oncol Pharm Pract*. 2013;20(4):249-256. doi: 10.1177/1078155213501100.
124. Krolop L, Ko YD, Schwindt PF, Schumacher C, Fimmers R, Jaehde U. Adherence management for patients with cancer taking capecitabine: a prospective two-arm cohort study. *BMJ Open*. 2013;3(7):e003139. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003139.
125. Hackshaw MD, Nagar SP, Parks DC, Miller LA. Persistence and compliance with pazopanib in patients with advanced renal cell carcinoma within a U.S. administrative claims database. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014;20(6):603-610. doi: 10.18553/jmcp.2014.20.6.603.
126. Zahrina AK, Norsa'adah B, Hassan NB, et al. Adherence to capecitabine treatment and contributing factors among cancer patients in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(21):9225-9232. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25422205>.
127. Kimura M, Usami E, Iwai M, et al. Oral anticancer agent medication adherence by outpatients. *Oncol Lett*. 2014;8(5):2318-2324. doi: 10.3892/ol.2014.2480.
128. Timmers L, Boons CC, Kropff F, et al. Adherence and patients' experiences with the use of oral anticancer agents. *Acta Oncol*. 2014;53(2):259-267. doi: 10.3109/0284186X.2013.844353.
129. Figueiredo Junior AGd, Forones NM. Study on adherence to capecitabine among patients with colorectal cancer and metastatic breast cancer. *Arquivos de gastroenterologia*. 2014;51(3):186-191. <http://www.scielo.br/pdf/ag/v51n3/0004-2803-ag-51-03-186.pdf>.
130. Barthelemy P, Asmane-De la Porte I, Meyer N, et al. Adherence and patients' attitudes to oral anticancer drugs: a prospective series of 201 patients focusing on targeted therapies. *Oncology*. 2015;88(1):1-8. doi: 10.1159/000366226.
131. Timmers L, Boons CC, Moes-Ten Hove J, et al. Adherence, exposure and patients' experiences with the use of erlotinib in non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141(8):1481-1491. doi: 10.1007/s00432-015-1935-0.
132. Kawakami K, Nakamoto E, Yokokawa T, et al. Patients' self-reported adherence to capecitabine on XELOX treatment in metastatic colorectal cancer: findings from a retrospective cohort analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:561-567. doi: 10.2147/PPA.S80327.
133. Anderson KR, Chambers CR, Lam N, et al. Medication adherence among adults prescribed imatinib, dasatinib, or nilotinib for the treatment of chronic myeloid leukemia. *J Oncol Pharm Pract*. 2015;21(1):19-25. doi: 10.1177/1078155213520261.

134. Hefner J, Berberich S, Lanvers E, Sanning M, Steimer AK, Kunzmann V. Patient-doctor relationship and adherence to capecitabine in outpatients of a German comprehensive cancer center. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:1875-1887. doi: 10.2147/PPA.S169354.
135. Rudd P. In search of the gold standard for compliance measurement. *Arch Intern Med*. 1979;139(6):627-628. <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=589465>.
136. Nichol MB, Venturini F, Sung JC. A critical evaluation of the methodology of the literature on medication compliance. *Ann Pharmacother*. 1999;33(5):531-540.
137. Last JM. Making the Dictionary of Epidemiology. *Int J Epidemiol*. 1996;25(5):1098-1101. <http://ije.oxfordjournals.org/content/25/5/1098.full.pdf>.
138. Jasti S, Siega-Riz AM, Cogswell ME, Hartzema AG. Correction for errors in measuring adherence to prenatal multivitamin/mineral supplement use among low-income women. *J Nutr*. 2006;136(2):479-483. <http://jn.nutrition.org/content/136/2/479.full.pdf>.
139. Pullar T, Kumar S, Tindall H, Feely M. Time to stop counting the tablets? *Clin Pharmacol Ther*. 1989;46(2):163-168. <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1038/clpt.1989.121/asset/cptclpt1989121.pdf?v=1&t=icngn20e&s=38060fe14e8a7a20653b0da192e3a28ca4563893>.
140. Rudd P, Byyny RL, Zachary V, et al. The natural history of medication compliance in a drug trial: limitations of pill counts. *Clin Pharmacol Ther*. 1989;46(2):169-176. <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1038/clpt.1989.122/asset/cptclpt1989122.pdf?v=1&t=icngopr&s=71d44edbf83b40bd8c1142d3ee4d733b236fef22>.
141. Bassan F, Peter F, Houbre B, et al. Adherence to oral antineoplastic agents by cancer patients: definition and literature review. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2014;23(1):22-35. doi: 10.1111/ecc.12124.
142. Dilling H, Freyberger HJ. Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen. Bern (Huber): World Health Organisation; 2012.
143. Cassano P, Fava M. Depression and public health: an overview. *J Psychosom Res*. 2002;53(4):849-857. [http://ac.els-cdn.com/S0022399902003045/1-s2.0-S0022399902003045-main.pdf?\\_tid=fe8691ac-36bf-11e5-a599-00000aabb0f02&acdnat=1438263574\\_a06aed2792f9994abe04d1562cde4609](http://ac.els-cdn.com/S0022399902003045/1-s2.0-S0022399902003045-main.pdf?_tid=fe8691ac-36bf-11e5-a599-00000aabb0f02&acdnat=1438263574_a06aed2792f9994abe04d1562cde4609).
144. Wittchen H-U, Müller N, Schmidt-kunz B, Winter S, Pfister H. Erscheinungsformen, Häufigkeiten und Versorgung von Depressionen. Ergebnisse des bundesweiten Zusatzsurveys "Psychische Störungen". *Fortschritte der Medizin*. 2000;118(1):4-10. <http://hdl.handle.net/11858/00-001M-0000-000E-A4D0-3>.
145. Bräunlich I, Bschor T, Gensichen J, et al. S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression - Langfassung. Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN). 2015;2. [www.depression.versorgungsleitlinien.de](http://www.depression.versorgungsleitlinien.de).



146. Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA*. 2013;310(6):591-608. doi: 10.1001/jama.2013.13805.
147. Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1998;33(12):587-595. [http://download.springer.com/static/pdf/239/art%253A10.1007%252Fs001270050098.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Flink.springer.com%2Farticle%2F10.1007%2Fs001270050098&token2=exp=1438266557~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F239%2Fart%25253A10.1007%25252Fs001270050098.pdf%3ForiginUrl%3Dhttp%253A%252F%252Flink.springer.com%252Farticle%252F10.1007%252Fs001270050098\\*~hmac=9489b454145101253a300740537982c32cd5635220715b79223112a969f89086](http://download.springer.com/static/pdf/239/art%253A10.1007%252Fs001270050098.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Flink.springer.com%2Farticle%2F10.1007%2Fs001270050098&token2=exp=1438266557~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F239%2Fart%25253A10.1007%25252Fs001270050098.pdf%3ForiginUrl%3Dhttp%253A%252F%252Flink.springer.com%252Farticle%252F10.1007%252Fs001270050098*~hmac=9489b454145101253a300740537982c32cd5635220715b79223112a969f89086).
148. Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet*. 2006;367(9505):153-167. doi: 10.1016/s0140-6736(06)67964-6.
149. Jacobi F, Hofler M, Strehle J, et al. Mental disorders in the general population : Study on the health of adults in Germany and the additional module mental health (DEGS1-MH). *Nervenarzt*. 2014;85(1):77-87. doi: 10.1007/s00115-013-3961-y.
150. Bertelsen A, Harvald B, Hauge M. A Danish twin study of manic-depressive disorders. *Br J Psychiatry*. 1977;130:330-351. <http://bjp.rcpsych.org/content/bjprcpsych/130/4/330.full.pdf>.
151. Nurnberger J, Jr., Guroff JJ, Hamovit J, Berrettini W, Gershon E. A family study of rapid-cycling bipolar illness. *J Affect Disord*. 1988;15(1):87-91.
152. Propping P, Nothen MM, Korner J, Rietschel M, Maier W. Genetic association in psychiatric diseases. Concepts and findings. *Nervenarzt*. 1994;65(11):725-740.
153. Tsuang MT, Taylor L, Faraone SV. An overview of the genetics of psychotic mood disorders. *J Psychiatr Res*. 2004;38(1):3-15. [http://ac.els-cdn.com/S0022395603000967/1-s2.0-S0022395603000967-main.pdf?\\_tid=1eec7196-3855-11e5-91ed-00000aacb362&acdnat=1438437574\\_4cbdded11e191b19af67eaf2e190a41af](http://ac.els-cdn.com/S0022395603000967/1-s2.0-S0022395603000967-main.pdf?_tid=1eec7196-3855-11e5-91ed-00000aacb362&acdnat=1438437574_4cbdded11e191b19af67eaf2e190a41af).
154. Hautzinger M, Meyer TD. *Bipolar affektive Störungen*. Hogrefe Verlag; 2010.
155. Seligman MEP. *Helplessness: On depression, development, and death. A series of books in psychology*. New York: WH Freeman/Times Books/Henry Holt & Co; 1975.
156. Siegrist J. Chronic psychosocial stress at work and risk of depression: evidence from prospective studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008;258 Suppl 5:115-119. doi: 10.1007/s00406-008-5024-0.
157. Ballenger JC. Clinical guidelines for establishing remission in patients with depression and anxiety. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 22:29-34.
158. Ferrier IN. Treatment of major depression: is improvement enough? *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 6:10-14.

159. Keller MB. Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond. *JAMA*. 2003;289(23):3152-3160. doi: 10.1001/jama.289.23.3152.
160. Lecrubier Y. How do you define remission? *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2002(415):7-11.
161. Nierenberg AA, Wright EC. Evolution of remission as the new standard in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 22:7-11.
162. Paykel ES. Achieving gains beyond response. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2002(415):12-17.
163. Thase ME. Evaluating antidepressant therapies: remission as the optimal outcome. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 13:18-25.  
<http://www.psychiatrist.com/jcp/article/pages/2003/v64s13/v64s1305.aspx>.
164. Zimmerman M, McGlinchey JB, Posternak MA, Friedman M, Attiullah N, Boerescu D. How should remission from depression be defined? The depressed patient's perspective. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):148-150. doi: 10.1176/appi.ajp.163.1.148.
165. Conte HR, Plutchik R, Wild KV, Karasu TB. Combined psychotherapy and pharmacotherapy for depression. A systematic analysis of the evidence. *Arch Gen Psychiatry*. 1986;43(5):471-479.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3516110>.
166. Friedman MA, Detweiler-Bedell JB, Leventhal HE, Home R, Keitner GI, Miller IW. Combined psychotherapy and pharmacotherapy for the treatment of major depressive disorder. *Clinical Psychology: Science and Practice*. 2004;11(1):47-68.
167. Jindal RD, Thase ME. Integrating psychotherapy and pharmacotherapy to improve outcomes among patients with mood disorders. *Psychiatr Serv*. 2003;54(11):1484-1490. doi: 10.1176/appi.ps.54.11.1484.
168. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(7):714-719. doi: 10.1001/archpsyc.61.7.714.
169. Wexler BE, Cicchetti DV. The outpatient treatment of depression. Implications of outcome research for clinical practice. *J Nerv Ment Dis*. 1992;180(5):277-286. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1533868>.
170. Hollon SD, DeRubeis RJ, Evans MD, et al. Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. Singly and in combination. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(10):774-781.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1417429>.
171. Murphy GE, Simons AD, Wetzel RD, Lustman PJ. Cognitive therapy and pharmacotherapy. Singly and together in the treatment of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41(1):33-41.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6691783>.
172. Razavi D, Delvaux N, Farvacques C, Robaye E. Screening for adjustment disorders and major depressive disorders in cancer in-patients. *Br J Psychiatry*. 1990;156:79-83. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2297623>.

173. Massie MJ. Prevalence of depression in patients with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2004(32):57-71. doi: 10.1093/jncimonographs/lgh014.
174. Harter M, Reuter K, Schretzmann B, Hasenburg A, Aschenbrenner A, Weis J. [Comorbid psychiatric disorders in cancer patients in acute inpatient treatment and medical rehabilitation]. *Rehabilitation (Stuttg).* 2000;39(6):317-323. doi: 10.1055/s-2000-8948.
175. Hopwood P, Stephens RJ. Depression in patients with lung cancer: prevalence and risk factors derived from quality-of-life data. *J Clin Oncol.* 2000;18(4):893-903. doi: 10.1200/JCO.2000.18.4.893.
176. Osborne RH, Elsworth GR, Hopper JL. Age-specific norms and determinants of anxiety and depression in 731 women with breast cancer recruited through a population-based cancer registry. *Eur J Cancer.* 2003;39(6):755-762. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12651200>.
177. Stark DP, House A. Anxiety in cancer patients. *Br J Cancer.* 2000;83(10):1261-1267. doi: 10.1054/bjoc.2000.1405.
178. Uchitomi Y, Mikami I, Nagai K, Nishiwaki Y, Akechi T, Okamura H. Depression and psychological distress in patients during the year after curative resection of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(1):69-77. doi: 10.1200/JCO.2003.12.139.
179. Holland JC. History of psycho-oncology: overcoming attitudinal and conceptual barriers. *Psychosom Med.* 2002;64(2):206-221. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11914437>.
180. Harter M, Reuter K, Aschenbrenner A, et al. Psychiatric disorders and associated factors in cancer: results of an interview study with patients in inpatient, rehabilitation and outpatient treatment. *Eur J Cancer.* 2001;37(11):1385-1393. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435069>.
181. McCormick TR, Conley BJ. Patients' perspectives on dying and on the care of dying patients. *West J Med.* 1995;163(3):236-243. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7571586>.
182. Sharpe L, Patel D, Clarke S. The relationship between body image disturbance and distress in colorectal cancer patients with and without stomas. *Journal of psychosomatic research.* 2011;70(5):395-402.
183. White CA, Hunt J. Psychological factors in postoperative adjustment to stoma surgery. *Annals of the Royal College of Surgeons of England.* 1997;79(1):3.
184. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature reviews neuroscience.* 2008;9(1):46-56.
185. Maguire P. Improving the recognition of concerns and affective disorders in cancer patients. *Ann Oncol.* 2002;13 Suppl 4:177-181. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12401687>.
186. Busch M, Scheidt-Nave C, Hapke U, Gerdes K, Hölling H, Mensink G. Zusammenhang zwischen Adipositas, Gesundheitsverhalten und ärztlich diagnostizierter Depression—Ergebnisse der Studie Gesundheit in Deutschland aktuell (GEDA) 2009. *Das Gesundheitswesen.* 2010;72(08/09):V147.

- <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0030-1266327>.
187. Colleoni M, Mandala M, Peruzzotti G, Robertson C, Bredart A, Goldhirsch A. Depression and degree of acceptance of adjuvant cytotoxic drugs. *Lancet*. 2000;356(9238):1326-1327. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02821-X.
  188. Faller H, Schmidt M. Prognostic value of depressive coping and depression in survival of lung cancer patients. *Psychooncology*. 2004;13(5):359-363. doi: 10.1002/pon.783.
  189. Faller H, Weis J. Bedarf psychosozialer Unterstützung und reale Versorgung. *Psychotherapie bei somatischen Erkrankungen*. 2005:18-31.
  190. Pitceathly C, Maguire P. The psychological impact of cancer on patients' partners and other key relatives: a review. *European Journal of cancer*. 2003;39(11):1517-1524.
  191. Prieto JM, Atala J, Blanch J, et al. Role of depression as a predictor of mortality among cancer patients after stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2005;23(25):6063-6071. doi: 10.1200/JCO.2005.05.751.
  192. Mahler C, Hermann K, Horne R, et al. Assessing reported adherence to pharmacological treatment recommendations. Translation and evaluation of the Medication Adherence Report Scale (MARS) in Germany. *J Eval Clin Pract*. 2010;16(3):574-579. doi: 10.1111/j.1365-2753.2009.01169.x.
  193. Bhattacharya D, Easthall C, Willoughby KA, Small M, Watson S. Capecitabine non-adherence: exploration of magnitude, nature and contributing factors. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2012;18(3):333-342. <http://opp.sagepub.com/content/18/3/333.long>.
  194. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Lowe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med*. 2006;166(10):1092-1097. doi: 10.1001/archinte.166.10.1092.
  195. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606-613. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1495268/pdf/jgi\\_01114.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1495268/pdf/jgi_01114.pdf).
  196. Herschbach P, Berg P, Dankert A, et al. Fear of progression in chronic diseases: psychometric properties of the Fear of Progression Questionnaire. *J Psychosom Res*. 2005;58(6):505-511. doi: 10.1016/j.jpsychores.2005.02.007.
  197. Mehnert A, Herschbach P, Berg P, Henrich G, Koch U. [Fear of progression in breast cancer patients--validation of the short form of the Fear of Progression Questionnaire (FoP-Q-SF)]. *Z Psychosom Med Psychother*. 2006;52(3):274-288. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17156600>.
  198. Mehnert A, Koch U, Sundermann C, Dinkel A. Predictors of fear of recurrence in patients one year after cancer rehabilitation: a prospective study. *Acta Oncol*. 2013;52(6):1102-1109. doi: 10.3109/0284186X.2013.765063.
  199. Opitz U, Glattacker M, Bengel J, Jäckel WH, Horne R. Der „Beliefs about Medicines Questionnaire“ (BMQ© R Horne) – Übersetzung und erste methodische Prüfung an Patienten mit Fibromyalgie. *Deutsche Rentenversicherung Bund*. 2008:99-100. <http://forschung.deutsche-rentenversicherung.de/ForschPortalWeb/ressource>.

200. Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychology and health*. 1999;14(1):1-24.
201. Mahler C, Jank S, Hermann K, et al. Psychometric properties of a German version of the "Satisfaction with Information about Medicines Scale" (SIMS-D). *Value Health*. 2009;12(8):1176-1179. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00575.x.
202. Zenger M, Schaefer R, van der Feltz-Cornelis C, Brahler E, Hauser W. Validation of the Patient-Doctor-Relationship Questionnaire (PDRQ-9) in a representative cross-sectional German population survey. *PLoS One*. 2014;9(3):e91964. doi: 10.1371/journal.pone.0091964.
203. Van der Feltz-Cornelis CM, Van Oppen P, Van Marwijk HW, De Beurs E, Van Dyck R. A patient-doctor relationship questionnaire (PDRQ-9) in primary care: development and psychometric evaluation. *Gen Hosp Psychiatry*. 2004;26(2):115-120. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2003.08.010.
204. Porcerelli JH, Murdoch W, Morris P, Fowler S. The Patient-Doctor Relationship Questionnaire (PDRQ-9) in Primary Care: A Validity Study. *J Clin Psychol Med Settings*. 2014;21(3):291-296. doi: 10.1007/s10880-014-9407-2.
205. Bardehle D, Steiner M. Erster deutscher Männergesundheitsbericht: ein Pilotbericht. Berlin: Zuckschwerdt; 2010.
206. Schigl B. Psychotherapie und Gender. Konzepte. Forschung. Praxis.: Welche Rolle spielt die Geschlechtszugehörigkeit im therapeutischen Prozess? Heidelberg: Springer-Verlag; 2012.
207. Carlson LE, Bultz BD. Cancer distress screening. Needs, models, and methods. *J Psychosom Res*. 2003;55(5):403-409. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581094>.
208. Mehnert A, Koch U. Psychological comorbidity and health-related quality of life and its association with awareness, utilization, and need for psychosocial support in a cancer register-based sample of long-term breast cancer survivors. *J Psychosom Res*. 2008;64(4):383-391. doi: 10.1016/j.jpsychores.2007.12.005.

## 7. ANHANG

Die Nutzung der deutschen Version des MARS-Fragebogens erfolgte mit freundlicher Genehmigung der Abteilung Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung und Abteilung Innere Medizin VI, Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie des Universitätsklinikums Heidelberg, Heidelberg, Deutschland.

## 8. DANKSAGUNG

Mein herzlichster Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. H. Csef, sowie Herrn Dr. J. Hefner für die offene und anregende Art bei der Betreuung, die konstruktive Kritik und die hilfreichen Ratschläge bei der Erstellung der Arbeit.

Mein Dank gebührt außerdem der onkologischen Gemeinschaftspraxis von Herrn Dr. Schöttker, Herrn Dr. Schlag und Herrn J. Haas, die uns außerordentlich nett und hilfsbereit bei der Datenerhebung unterstützt haben, sowie den beteiligten onkologischen Zentren in Schweinfurt, Lohr und Kitzingen.

Allen Patienten danke ich für die freundliche Kooperation und Teilnahme an der Studie.

## 9. CURRICULUM VITAE

### Persönliche Daten

Name	Elena Lanvers
Geburtsdatum	26.02.1989
Geburtsort	Wipperfürth
Anschrift	St. Margarethenhöhe 19 51515 Kürten
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig
Email	elena.lanvers@gmail.com
Telefon	0151 684 089 36

### Beruflicher Werdegang

seit 03/ 2017	Assistenzärztin für Pädiatrie, Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße, Köln
---------------	--

### Ausbildung

10/ 2010 - 12/ 2016	Studium der Humanmedizin, Julius-Maximilians-Universität Würzburg
12/ 2016	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note „sehr gut“
04/ 2015	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note „gut“
04/ 2012	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note „gut“
04/ 2009 – 10/ 2010	Studium der Zahnmedizin, Julius-Maximilians-Universität Würzburg
08/ 2008 – 03/ 2009	Ausbildung zur Biomedizinischen Assistentin, RBZ Rheinisches Bildungszentrum Köln gGmbH, Köln
08/ 1999 - 06/ 2008	Gymnasium Herkenrath, Bergisch Gladbach, Schulabschluss: Abitur



## Publikationen

- 09/ 2018                      Hefner J., Berberich S., Lanvers E., Sanning M., Steimer A.-K., Kunzmann V.  
Patient-Doctor relationship and adherence to capecitabine in outpatients of a German Comprehensive Cancer Center.  
*Patient Preference and Adherence*; 2018; 12:1875-1887.
- 04/ 2018                      Lanvers E., Henric-Petri H., Korsch E.  
Angel-Wing Sign-What Goes Up Must Come Down.  
*Progressing Aspects in Pediatrics and Neonatology*; 2018; 3:1.
- 11/ 2017                      Hefner J., Berberich S., Lanvers E., Sanning M., Steimer A.-K., Kunzmann V.  
New insights into frequency and contents of fear of cancer progression/ recurrence (FOP/Fcr) in outpatients with colorectal carcinoma (crc) receiving oral capecitabine: a pilot study at a comprehensive cancer center.  
*Patient Preference and Adherence*; 2017; 11:1907-1914.

## Praktisches Jahr

- 06/ 2016 - 10/ 2016                      3. Tertial: Kinderheilkunde (Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße, Köln)
- 03/ 2016 - 06/ 2016                      2. Tertial: Innere Medizin (Asklepios Klinik Nord, Hamburg)
- 11/ 2015 - 03/ 2016                      1. Tertial: Chirurgie (King Edward Hospital VIII, Durban, Südafrika)

## Famulaturen

- 08/ 2014 – 09/ 2014                      Gynäkologie/ Geburtshilfe, University of Ruhunu, Sri Lanka
- 03/ 2014 – 04/ 2014                      Kinder- und Jugendpsychiatrie, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg
- 02/ 2014 – 03/ 2014                      Kinderonkologie, Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße, Köln
- 02/ 2013 – 03/ 2013                      Neurochirurgie, Vivantes-Klinikum Friedrichshain, Berlin
- 08/ 2012 – 09/ 2012                      Gynäkologie/ Geburtshilfe, Krankenhaus der Augustinerinnen, Köln
- 07/ 2012 – 08/ 2012                      Allgemein- und Viszeralchirurgie, St. Antonius Krankenhaus, Köln

## Praktika

03/ 2011 – 03/ 2011	Pflegepraktikum (Pädiatrie), Universitätsklinikum Köln
01/ 2009 – 03/ 2009	Pflegepraktikum (Gynäkologie), St. Josef Krankenhaus, Wipperfürth
08/ 2005 – 09/ 2005	Schulpraktikum (Praxis für plastische Chirurgie), Bergisch Gladbach

## Nebentätigkeiten

05/ 2015 – 11/ 2015	Studentische Hilfskraft, Universitätsklinikum Würzburg
05/ 2012 – 07/ 2013	Wissenschaftliche Hilfskraft im Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Universität Würzburg
03/ 2009 – 03/ 2010	Ehrenamtliche Tätigkeit bei der Aidshilfe Köln e.V.

## Zusatzqualifikationen

### Fremdsprachen

Englisch:	Fließend in Schrift und Sprache
Französisch:	Grundkenntnisse in Schrift und Sprache
Spanisch:	Grundkenntnisse in Schrift und Sprache

Interessen	Ausdauersport, Alpinsport, Fotografie, Reisen
------------	---

Elena Lanvers